ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
L. EBERT G. F. HÜTTIG F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

85. BAND, 5. HEFT
MIT 43 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 15. OKTOBER 1954)

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
NOV 24 '54

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1954

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band 85 (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. IIb der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCH, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, am 15. II., 15. IV., 15. VI., 15. VIII., 15. X. und 15. XII.; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Galinovsky*, Wien IX., Währinger Straße 38 (A 11-5-14 und A 11-5-15) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. U 26-5-60 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

85. Band / 5. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie.

Seite

Abel, E. Bemerkung zum Mechanismus der Diazotierung. (Kurze Mitt.) 1169

Forster, E. L. Eine einfache Methode zur Aufstellung von Elektronenformeln 1104

Gutmann, V. Das Solvosystem Phosphoroxychlorid. V 1077

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Die katalytische Chlorierung organischer Verbindungen mit Hilfe der Mitführungsmethode.

Von

Herbert Brintzinger und **Helmuth Orth.**

Aus dem Forschungsinstitut für Pigmente und Lacke e. V., Stuttgart.

(Eingelangt am 3. April 1954.)

In den gasförmigen Zustand übergeführte organische Verbindungen lassen sich durch Chlor in Gegenwart eines Katalysators chlorieren. Je nach der Art des Katalysators und der Reaktionsbedingungen können verschiedenartige Reaktionsprodukte gewonnen werden. So werden z. B. aromatische Verbindungen mit Seitenketten durch Aktivkohle als Katalysator vorzugsweise in der Seitenkette, durch Platinmetallchloride als Katalysator am Kern chloriert.

Für die Metallchloridkatalysatoren ist die Art der Trägersubstanz von Wichtigkeit. Besonders gut bewährt sich $RhCl_3$ auf aktiver Tonerde.

Zum Transport der organischen Verbindungen über den Katalysator eignet sich die Mitführungsmethode, deren Vorteil darin liegt, daß bei jeder beliebigen Temperatur oberhalb des Schmp. der Verbindung gearbeitet werden kann. Dies ist besonders wertvoll für die Chlorierung von Substanzen, die nicht ohne Zersetzung destillieren.

Die Chlorierung nichtgasförmiger Verbindungen durch Chlor erfolgt m allgemeinen durch Einleiten des Chlors in die flüssige, geschmolzene der gelöste Substanz, also durch Einleiten des Chlors in eine Flüssigkeit hne oder mit Anwendung eines der bisher gebräuchlichen Chlorierungsatalysatoren[1], oft unter Zuführung von Lichtenergie.

[1] Gebräuchliche Chlorierungskatalysatoren sind z. B. Jod, Eisen, Eisenhlorid, Kupferchlorid, Antimonchlorid, Chromchlorid, Aluminiumchlorid, inkchlorid, Calciumchlorid, Aktivkohle.

Für die Anlagerung von Chlor an schwer chlorierbare Doppelbindungen, ie z. B. im Acrylnitril, erwies sich die Gegenwart von Pyridin und ähnlichen erbindungen als besonders wirksam. [*H. Brintzinger, K. Pfannstiel* und *. Koddebusch*, Angew. Chemie A 60, 311 (1948).]

Wir entwickelten für die Chlorierung solcher Verbindungen die Mitführungsmethode. Diese beruht darauf, daß die betreffende Verbindung im Dampfzustand durch Chlor, meist aber durch Chlor und ein Trägergas mitgeführt und in diesem Gasgemisch mit einem geeigneten Katalysator in Kontakt gebracht wird, welcher bei Einhaltung einer optimalen Temperatur die Chlorierung lenkt und durchführt. Das Mengenverhältnis von Chlor und organischer Verbindung kann genau eingestellt werden durch die Regulierung der Menge des Chlors und des Trägergases sowie der Temperatur der flüssigen oder geschmolzenen Verbindung im Verdampfungsgefäß, durch welches die Gase geleitet werden. Die Temperatur des Verdampfungsgefäßes wird durch ein thermoreguliertes Heizbad konstant gehalten; die Gasströme werden durch Strömungsmesser reguliert. Das Chlor wird nicht durch die Flüssigkeit hindurchgeleitet, während das Trägergas, meist CO_2 oder N_2, bis auf den Grund des Gefäßes geführt wird.

Die Einstellung des Verhältnisses von Chlor zu der zu chlorierenden Substanz ist abhängig vom Dampfdruck dieser Substanz bei der Temperatur, auf welcher das Verdampfungsgefäß gehalten wird. Die Zusammenhänge werden durch folgende Formel wiedergegeben:

$$\frac{W_1}{W_2} = \frac{1}{c}\left(\frac{p_2}{p_1 - p_s} - \frac{p_2}{p_1}\right).$$

Hierin bedeutet:

W_1 die Strömungsgeschwindigkeit des Chlors,
W_2 die Strömungsgeschwindigkeit des Trägergases,
$\frac{1}{c}$ das gewünschte Verhältnis Chlor : Substanz,
p_1 Atmosphärendruck,
p_2 Druck des Trägergases (Atmosphärendruck + Manometerüberdruck in mm Hg),
p_s Dampfdruck der Substanz bei der Arbeitstemperatur,
$\frac{p_2}{p_1}$ ist in den meisten Fällen ungefähr gleich 1.

Der Katalysator befindet sich entweder in einer Röhre, die durch einen thermoregulierten Röhrenofen auf konstanter Temperatur gehalten wird, oder in einer ummantelten Röhre, in welcher Temperaturkonstanz durch einen thermoregulierten Flüssigkeitsstrom oder durch den Dampf siedender Flüssigkeiten in der Ummantelung erzielt wird. Das Reaktionsprodukt wird in einem kühlbaren Auffanggefäß gesammelt.

Als Chlorierungskatalysator bewährt sich in vielen Fällen Aktivkohle, deren Anwendungsbereich groß ist.

Ihre Fähigkeit, die Kernchlorierung zu katalysieren, ist allerdings nur gering, sie kann aber in manchen Fällen für die Herstellung niedrig chlorierter Aromaten mit Erfolg eingesetzt werden. Bei der Chlorierung

von Alkylbenzolen lenkt sie das Chlor vorzugsweise in die Seitenketten.

Ganz ausgezeichnete Chlorierungskatalysatoren sind die Platinmetallchloride, die sich für die Chlorierung aliphatischer und aromatischer Verbindungen eignen. Im Falle der Alkylbenzole lenken sie das Chlor in den Kern, und zwar nur in diesen, nicht in die Seitenketten. Beim Versuch, durch Anwendung etwas höherer Temperaturen auch die Methylgruppen, z. B. des Xylols, mit zu chlorieren, werden diese abgespalten und der Kern wird voll chloriert.

Natürlich ist auch die Trägersubstanz für den Katalysator von großer Bedeutung für dessen Wirksamkeit. Hervorragend gut sind Rhodiumchlorid bzw. Iridiumchlorid sowie Platinchlorid, jeweils auf aktiver Tonerde.

Darstellung der Chlorierungskatalysatoren.

Die wäßr. Lösung der Metallchloride, z. B. $RhCl_3$ oder $JrCl_4$ bzw. $JrCl_3$, wird in einem evakuierbaren Gefäß mit einer oberflächenaktiven, am besten geformten Substanz, z. B. aktiver Tonerde, Silikagel, Bimsstein oder Aktivkohle angefüllt. Dann wird evakuiert, wobei die in den Poren des oberflächenaktiven Materials enthaltene Luft entweicht, an deren Stelle die Metallsalzlösung tritt, aus welcher das Metallsalz adsorbiert wird. Wenn nach einigen Stunden keine Blasen mehr aufsteigen und die Lösung entfärbt ist, wird das Vak. aufgehoben. Man filtriert ab, trocknet den Katalysator bei etwa 150° und aktiviert ihn anschließend durch Erhitzen auf etwa 300° bei Silikagel und etwa 450° bei aktiver Tonerde als Trägersubstanz. Die Katalysatoren bewahrt man in Gefäßen mit eingeschliffenem Stopfen auf.

Beschreibung eines praktischen Versuchs am Beispiel der Darstellung von 4,5-Dichlorphthalylchlorid bzw. 4,5-Dichlorphthalsäure.

Voraussetzung für die Versuchsdurchführung ist die Kenntnis der Dampfdruckkurve bzw. -formel. In *Landolt-Börnsteins* Tabellenwerk sind für eine große Anzahl organischer Verbindungen Dampfdruckformeln bzw. eine Reihe von Dampfdrucken samt den dazugehörigen Temperaturen aufgeführt.

So finden wir für Phthalsäureanhydrid folgende Dampfdruckformel:

$$\log p = 7{,}94234 - 2823{,}5/\text{Torr}.$$

Für 250° C = 523° K ergibt sich 348,7 Torr. Der Atmosphärendruck war am Versuchstag 737 Torr. Wir wünschen Phthalsäureanhydrid und Chlor im Molverhältnis 1 : 4 zur Reaktion zu bringen.

Aus der Gleichung (1) erhalten wir dann durch Einsetzen dieser Werte

$$\frac{W_1}{W_2} = 4 \cdot \left(\frac{737}{737 - 349{,}7} - 1 \right) (p_2 \text{ praktisch} = p_1) = 3{,}65.$$

Anstatt eines Verhältnisses 1 : 4 müssen wir ein Verhältnis 1 : 3,65 nehmen. Wir wählen 0,27 l CO_2 als Trägergas je Min. und müssen dann 0,986 l Chlor pro Min. nehmen.

Zur Durchführung der Reaktion wird zunächst das an das Verdampfungsgefäß anzuschließende Katalysatorrohr mit dem Katalysator gefüllt, in diesem Falle mit $MnCl_2/Al_2O_3$; der Katalysator wird auf beiden Seiten mit Glaswolle gehalten. Hierauf wird das Verdampfungsgefäß mit Phthalsäureanhydrid gefüllt, das Ölbad wird mit Öl beschickt. Das Katalysatorrohr wird in den thermoregulierbaren Röhrenofen gebracht, durch einen Normalschliff mit dem Verdampfungsgefäß verbunden, dessen beide Gaszuführungen durch säurefeste Schläuche oder durch Schliffe an die Strömungsmesser angeschlossen werden, die aus einer CO_2- bzw. einer Cl_2-Stahlflasche versorgt werden.

Das Kontaktthermometer für das Ölbad wird auf 250° eingestellt und das elektrisch geheizte Bad dadurch thermoreguliert. Der Katalysatorheizofen wird eingeschaltet und auf 400° thermoreguliert. Das Katalysatorrohrende wird mit dem kühlbaren Auffanggefäß verbunden.

Wenn das Ölbad die Temp. von 250° und der Katalysatorofen 400° erreicht haben, werden die Gasströme an- und eingestellt. Zuerst der Chlorstrom, damit sich der Katalysator mit Chlor beladen kann, dann das Trägergas, welches das Phthalsäureanhydrid in Dampfform mitträgt.

In der Vorlage kondensieren sich die Dämpfe zu einer farblosen Kristallmasse, die, aus Aceton umkristallisiert, farblose Kristallrosetten vom Schmp. 230° geben.

$C_8H_2O_2Cl_4$ (271,8). Ber. C 35,32, H 0,74, O 11,77, Cl 52,18.
Gef. C 35,94, H 1,33, O 10,90, Cl 51,83.

Die Analyse zeigt, daß 4 Chloratome in das Phthalsäureanhydridmolekül eingeführt wurden. Da die erhaltene Verbindung aber nicht identisch ist mit Tetrachlorphthalsäure, wurde ein Dichlorphthalylchlorid vermutet, von dem es vier verschiedene Isomere gibt, von denen bis jetzt nur eines, das 3,6-Dichlorphthalylchlorid (Sdp. 312 bis 316°) beschrieben ist. Dagegen sind die entsprechenden Dichlorphthalsäuren literaturbekannt. Die nach längerem Kochen mit Wasser am Rückflußkühler durch Verseifung erhaltene Säure zeigt einen Schmp. von 200°, der dem der 4,5-Dichlorphthalsäure entspricht. Die durch die katalytische Chlorierung erhaltene Verbindung ist also 4,5-Dichlorphthalylchlorid. Ob es sich um die symmetrische oder um die asymmetrische Verbindung handelt, konnte zunächst nicht entschieden werden.

Einige weitere Beispiele sollen auf die Möglichkeiten hinweisen, die durch das beschriebene katalytische Chlorierungsverfahren gegeben sind.

Benzol: Leitet man Benzol und Chlor im Molverhältnis 1 : 2 bei 150 bis 180° über $JrCl_3/Al_2O_3$, so erhält man als Hauptprodukt p-Dichlorbenzol Schmp. 53°.

$C_6H_4Cl_2$ (146,9). Ber. C 49,0, H 2,7, Cl 48,3.
Gef. C 49,2, H 3,0, Cl 47,8.

Daneben entsteht eine geringe Menge von Mono- und Hexachlorbenzol. Bei einem Molverhältnis von 1 : 6 oder 1 : 8 und bei 300° entsteht übe

$JrCl_3/Al_2O_3$ oder $RhCl_3/Al_2O_3$ praktisch quantitativ Hexachlorbenzol. Schmp. 222°.

C_6Cl_6 (285). Ber. C 25,3, Cl 74,7, Molgew. 285.
Gef. C 25,5, Cl 74,0, Molgew. 302 *(Rast)*.

Naphthalin: Naphthalin und Chlor 1 : 8 bei 300 bis 400° über Aktivkohle als Katalysator geführt, ergibt ein schwer aufarbeitbares Gemisch verschieden chlorierter Naphthaline, aus dem sich durch Umkristallisieren aus Äthylenglykol 1,4,6-Trichlornaphthalin, Octachlornaphthalin sowie eine nadelförmig kristallisierte Substanz (Schmp. 104°) mit einem Chlorgehalt von 49,9% isolieren läßt. Bei Anwendung von $CuCl_2/FeCl_3/SiO_2$ als Katalysator und einer Temp. von 400 bis 450° liefern Naphthalin und Chlor 1 : 8 eine gelbliche wachsartige Masse, die beim Umkristallisieren aus Äthylenglykol fast farblose Trichlornaphthalinkristalle vom Schmp. 188° bei 46,2% Chlorgehalt (theor. 45,9%) gibt. Verwendet man für dasselbe Mengenverhältnis von Naphthalin und Chlor $RhCl_3/SiO_2$ bei 400 bis 480°, so entsteht ein gelbliches Pulver, aus dem nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthylenglykol reinweiße Kristalle von Octachlornaphthalin (Schmp. 193°) mit einem Chlorgehalt von 69,50%, theoretisch 70,27% erhalten werden (Ausbeute 86,5%).

Eine praktisch 100%ige Ausbeute an Octachlornaphthalin (Cl: 70,2%) erzielt man, wenn als Katalysator $RhCl_3/Al_2O_3$ bei 400° eingesetzt wird. Dadurch läßt sich das als „Halowax" bekannte Produkt leicht erzeugen.

p-Xylol: Hier gibt es drei Substitutionsmöglichkeiten: entweder am Kern oder an der Seitenkette oder an beiden.

Mit Aktivkohle als Katalysator und einem Molverhältnis von p-Xylol zu Chlor wie 1 : 14 und einer Katalysatortemperatur von 100° bei Beginn des Versuchs wird mit 70%iger Ausbeute 1,4-Bis-(trichlormethyl)-benzol (p-Hexachlorxylol) erhalten. Daneben entstehen kernchlorierte p-Xylole, ein Gemisch von Mono-, Di-, Tri- und Tetrachlor-p-Xylol.

Die Reaktion ist stark exotherm. Der Katalysator erhitzt sich trotz Abstellens der äußeren Heizung von selbst auf 180° in 10 bis 15 Min. Durch genaue Einstellung und Regulierung der für die Seitenkettenchlorierung optimalen Temperatur (etwa nach dem Prinzip der Temperaturregelung des *Fischer-Tropsch*-Verfahrens), die um etwa 120 bis 130° liegen dürfte, ist eine weitgehende Verringerung der Kernchlorierung und Erhöhung der Ausbeute an p-Hexachlorxylol zu erwarten.

Für die Darstellung dieses Produkts war bisher nur eine Methode bekannt, die 10stünd. Erhitzung von p-Xylol mit 6,5 Mol PCl_5 auf 180 bis 200° im geschlossenen Rohr. p-Hexachlorxylol ist deshalb interessant, weil es durch Hydrolyse in Terephthalsäure übergeführt werden kann, welche für die Herstellung von Terylen (Dacron) Verwendung findet.

Die Notwendigkeit der Verwendung von p-Xylol als Ausgangsprodukt, das aus dem isomeren Xylolgemisch gewonnen werden muß, läßt diesen Weg zur Erzeugung von Terephthalsäure bzw. Terylen nicht als wirtschaftlich aussichtsreich erscheinen.

Viel vorteilhafter ist es, Toluol als Ausgangsmaterial einzusetzen, das durch Umsetzung mit Formaldehyd und Salzsäure in 1-Chlormethyl-4-methyl-benzol (p-Xylylchlorid) übergeführt werden kann, welches nun in der oben angeführten Weise zum p-Hexachlorxylol chloriert wird und das nun durch Hydrolyse unter geeigneten Bedingungen zu Terephthalsäure verseift werden kann.

Eleganter ist es aber, das p-Hexachlorxylol entweder mit Methanol in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, etwa von Schwefelsäure und Eisen(III)-chlorid, zum Terephthalsäuredimethylester zu verestern und diesen Ester auf Terylen weiter zu verarbeiten oder direkt p-Hexachlorxylol durch Veresterung mit einem Diol, z. B. mit 1,4-Butandiol bzw. 1,6-Hexandiol und einem Katalysator in Terylen überzuführen.

Durch die entsprechende Umsetzung des p-Hexachlorxylols mit Butyl- bzw. Octylalkohol lassen sich die als Weichmacher geeigneten Dibutyl- bzw. Dioctyl-terephthalsäureester gewinnen.

Führt man dagegen p-Xylol und Chlor im Verhältnis 1 : 6 bei 120 bis 130° über $RhCl_3/Al_2O_3$, so bleiben die Seitenketten unchloriert und das Chlor tritt in den Kern ein. Man erhält mit einer Ausbeute von über 90% das 2,3,5,6-Tetrachlor-p-xylol[2], dessen Chloratome als kernständig nicht hydrolysiert werden können.

Die Oxydation dieser Verbindung führt zur 2,3,5,6-Tetrachlorterephthalsäure, die zur Herstellung eines kernchlorierten Terylenproduktes dienen kann.

Bei schärferen Chlorierungsbedingungen (Molverhältnis 1 : 10; Temp. 200°, Katalysator $JrCl_3/Al_2O_3$) werden außerdem beide Methylgruppen chlorierend abgespalten, so daß Hexachlorbenzol entsteht.

Cyclohexan: Cyclohexan und Chlor (1 : 1) bilden bei 120° über $RhCl_3/Al_2O_3$ fast ausschließlich Cyclohexylchlorid (29,9% Cl) neben einer geringen Fraktion mit etwa 33,8% Cl.

Bei einem Molverhältnis 1 : 6 unter sonst gleichen Bedingungen wird ebenfalls als Hauptprodukt Cyclohexylchlorid erhalten.

Daneben entsteht eine kleine Menge Dichlorcyclohexan, das bei 20 Torr und 96° u. Zers. destilliert. Auch ein Versuch mit Aktivkohle bei einem Verhältnis 1 : 6 und bei 180 bis 200° lieferte Cyclohexylchlorid.

n-Hexan: n-Hexan und Chlor 1 : 6 mit $Na_2[PtCl_6]/SiO_2$ bei 200° liefert in der Hauptsache Monochlorhexan und in geringen Mengen Di- und Trichlorhexan. Eine HCl-Abspaltung tritt unter diesen Bedingungen nicht ein.

Die Chlorierung flüssiger aliphatischer Kohlenwasserstoffe in der Gasphase ist also sehr gut möglich. Durch Ausarbeitung bestimmter Reaktionsbedingungen — Katalysator, Temperatur, Mengenverhältnis der Substanz zu Chlor — dürfte sich diese Reaktion noch weiter ausbauen lassen.

---

[2] Auf diese Weise kann auch Tetrachlor-o-xylol hergestellt werden, das durch Oxydation in Tetrachlorphthalsäure übergeführt werden kann, die für die Herstellung von Alkydharzen sowie von Weichmachern von Bedeutung ist.

Phthalsäureanhydrid: Die katalytische Chlorierung von Phthalsäureanhydrid führt je nach den Reaktionsbedingungen zu Monochlorphthalsäureanhydrid oder zum 4,5-Dichlorphthalylchlorid oder zu Hexachlorbenzol. Die Darstellung von Tri- oder Tetrachlorphthalsäureanhydrid auf diesem Wege gelang bis jetzt noch nicht. Wenn sie überhaupt möglich ist, dann sicherlich nur innerhalb ganz bestimmter und enger Grenzen der Reaktionsbedingungen.

Leitet man Phthalsäureanhydrid und Chlor (1 : 4) bei 380 bis 400° über $CoCl_2/SiO_2$, so erhält man ein festes, gelbliches Produkt, das im Vak. der Wasserstrahlpumpe bei 160° einheitlich überdestilliert, einen Schmp. von 72,5° hat und nach der Analyse ein Monochlorphthalsäureanhydrid ist. Die Stellung des Chlors wurde zunächst noch nicht festgestellt.

$C_6H_3O_3Cl$ (182,5). Ber. C 52,87, H 1,60, O 26,4, Cl 19,2.
Gef. C 53,67, H 2,02, O 26,6, Cl 17,9.

Führt man dagegen beide Gase (1 : 4) bei 400° über $MnCl_2/Al_2O_3$, so erhält man das oben schon beschriebene 4,5-Dichlorphthalylchlorid.

Mit demselben Katalysator und bei derselben Temperatur, aber einem Molverhältnis von 1 : 8, wird Hexachlorbenzol erhalten, dasselbe auch mit $MnCl_2$/Aktivkohle bei 400° und 1 : 2,4, mit Aktivkohle bei 300° und 1 : 8, mit Silikagel bei 250° und 1 : 8, mit $ThCl_4/Al_2O_3$ bei 360° und 1 : 8, mit Al_2O_3 bei 380° und 1 : 8. Durch Eisen, Eisenchlorid, $CuCl_2/FeCl_3/SiO_2$, $NiCl_2/SiO_2$ wurde dagegen keine Umsetzung erreicht, mit geglühtem Rotschlamm und 1 : 8 erst bei Temperaturen über 500°.

Die Möglichkeit der katalytischen Darstellung von Monochlorphthalsäureanhydrid und von 4,5-Dichlorphthalylchlorid bzw. 4,5-Dichlorphthalsäure ist interessant im Hinblick auf die Herstellung von Pigmenten der Phthalocyaningruppe u. a.

Bei der Bildung von Hexachlorbenzol erfolgt die Abspaltung der Säureanhydridgruppe zweifellos unter intermediärer Phosgenbildung. Dies wird sowohl durch den charakteristischen Geruch als auch durch die Bildung von $AlCl_3$ bei der Verwendung von Tonerde und Tonerdeträgern sowie des Tonerde enthaltenden Rotschlamms bestätigt. $AlCl_3$ bildet sich aus Al_2O_3 und Chlor bekanntlich nur bei Gegenwart von Kohlenoxyd.

Hydrochinon: Mit Aktivkohle als Katalysator geben Hydrochinon und Chlor im Verhältnis 1 : 4 bei 400° goldgelbe Flitter, die nach dem Schmp. 284° im zugeschmolzenen Röhrchen) und Analyse Chloranil, $C_6O_2Cl_4$, sind. Alle Wasserstoffatome des Hydrochinons, auch die der Hydroxylgruppen, reten also mit dem Chlor in Reaktion, wobei ein Übergang der Verbindung ns chinoide System erfolgt.

Die Oxydation der Hydroxylgruppen kann nur durch das Chlor erfolgt ein, da als Trägergas sauerstofffreier Stickstoff angewandt wurde. Auch Chinon liefert unter ähnlichen Bedingungen, sowie auch mit Platinmetallchloriden auf aktiver Tonerde bei niedrigen Temperaturen Chloranil.

β-Naphthol: Beim Versuch, β-Naphthol bei 230° mit $FeCl_3$/Aktivkohle Molverh.: 1 : 4) zu chlorieren, entsteht ein gelbes Weichharz, das zum

großen Teil im Katalysator bleibt und aus diesem mit Äther extrahiert werden muß.

Vermutlich erfolgt hier zunächst die Substitution eines oder mehrerer der aufgelockerten Wasserstoffatome des β-Naphthols und dann die kondensierende HCl-Abspaltung mit einem aufgelockerten Wasserstoffatom eines anderen Moleküls, wobei eine mehr oder weniger große Anzahl von Molekülen auf diese Weise zu einem Weichharz polykondensieren. Durch die Anwendung von $RhCl_3/Al_2O_3$ ist eine niedrigere Chlorierungstemperatur möglich, so daß definierte Chlornaphthole herstellbar sein dürften, die für die Gewinnung chlorierter Naphtholfarbstoffe interessant sind.

Cyclohexanon: Cyclohexanon mit seinen 6 aufgelockerten Wasserstoffatomen in o- und p-Stellung läßt sich gut katalytisch chlorieren, wobei je nach den Reaktionsbedingungen verschiedene Produkte entstehen.

Mit $RhCl_3/Al_2O_3$ als Katalysator, der auf 130 bis 150° gehalten wird, und einem Verhältnis der Reaktionsteilnehmer von 1 : 10 entstehen gelbe Kristallnadeln, die, aus Alkohol umkristallisiert, farblos erhalten werden, einen Schmp. von 92° haben und sich durch die Analyse (59,9% Cl, ber. 60,2% Cl) als Tetrachlorcyclohexanon erweisen. Die Stellung der 4 Chloratome im Molekül wurde zunächst noch nicht ermittelt.

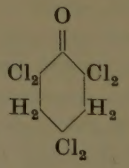
Bei nur 100°, demselben Molverhältnis 1 : 10, aber $JrCl_4/Al_2O_3$ als Katalysator, geht die Chlorierung zum Teil noch weiter. Es wird ein gelbliches Produkt erhalten, das aus Alkohol 3 Kristallisationsfraktionen gibt, nämlich

1. farblose Nadeln, Schmp. 92°, Cl 59,9% (ber. 60,2% für Tetrachlorcyclohexanon),

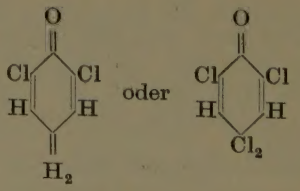
2. farblose Würfel, Schmp. 110°, Cl 69,6% (ber. 69,4% für Hexachlorcyclohexanon),

3. gelbe, pyramidale Kristalle, Schmp. 275°, in Spuren, die eine Analyse nicht ermöglichten.

Die erste Fraktion ist also wieder Tetrachlorcyclohexanon, während die zweite Kristallfraktion Hexachlorcyclohexanon ist, wahrscheinlich



Die gelben, pyramidalen Kristalle könnten möglicherweise eine chinoide Verbindung, etwa



sein, die unter intramolekularer HCl-Abspaltung aus einer der beiden angegebenen Verbindungen entstehen könnte.

Arbeitet man mit einem Molverhältnis 1 : 1 bei 130 bis 150° und $RhCl_3/Al_2O_3$ als Katalysator mit dem Ziel, ein Monochlorcyclohexanon herzustellen, so

entsteht eine weinrote Flüssigkeit, die bei der Vakuumdestillation verschiedene Fraktionen ergibt.

Die Hauptfraktion besteht aus Monochlorcyclohexanon (27,2% Cl, ber. 26,8%). Die Stellung des Chloratoms ist noch nicht festgestellt.

Mit steigendem Sdp. nimmt der Chlorgehalt wieder ab, was auf eine HCl-Abspaltung schließen läßt. In der Tat ist der recht beträchtliche Destillationsrückstand verharzt. Dieses Weichharz ist gelb, in Alkohol löslich und bildet beim Ausgießen auf Glasplatten einen weichen, elastischen und festhaftenden Film.

Die Entstehung dieses Harzes läßt sich durch polykondensierende HCl-Abspaltung aus einer größeren Zahl von Monochlorcyclohexanonmolekülen erklären.

Während beim AW2-Harz die Verknüpfung der Moleküle durch Wasserabspaltung geschieht, erfolgt sie hier durch HCl-Abspaltung.

Anilin: Mit Aktivkohle, einem Molverhältnis 1 : 5 und bei 400° erhält man ein leichtes, gelbliches Pulver, das, aus Wasser oder Äthylenglykol umkristallisiert, farblos wird und bei 232° schmilzt.

Aus der wäßr. Lösung des Hydrochlorids wird mit Natronlauge die Base in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers erhält man ein farbloses Öl, aus dessen Brechungsindex und Analyse hervorgeht, daß o-Chloranilin vorliegt.

Cytochrom c.
II. Über ein durch tryptischen Abbau des Cytochroms c erhaltenes Ferriporphyrin c-Peptid.

Von

H. Tuppy und **G. Bodo.**

Mit 11 Abbildungen.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 26. April 1954.)

Aus dem tryptischen Hydrolysat des Cytochroms c wurde ein Abbauprodukt isoliert, welches unversehrt die prosthetische Gruppe des Enzyms, jedoch nur mehr ein aus neun Aminosäureresten bestehendes Bruchstück des Apoproteins enthält. In diesem Ferriporphyrin c-Peptid (abgekürzt: „tr-FePc-Peptid") ist, ebenso wie in Cytochrom c selbst, das Porphyrin mit der Peptidkomponente durch zwei in diese eingebaute Halbcystinreste, die zum Farbstoff Thioätherbrücken schlagen, stabil verbunden. Durch Aufklärung der Aminosäure-Sequenz in der Peptidkomponente des tr-FePc-Peptids, CyS-Ala-Glu-CyS-His-Thr-Val-Glu-Lys, konnte gezeigt werden, daß die beiden Ferriporphyrin-gebundenen Halbcystinreste Glieder einer und derselben Peptidkette und von einander in dieser nur durch zwei Aminosäurereste getrennt sind.

Das tr-FePc-Peptid ist im Gegensatz zu Cytochrom c autoxydabel und besitzt im Bernsteinsäureoxydase- und Cytochromoxydase-System keine Wirksamkeit. Es steigert hingegen kräftig und ohne Mitwirkung irgendwelcher Fermente die Autoxydation der Ascorbinsäure. Auf diese katalytische Aktivität des tr-FePc-Peptids übt α-Benzoyl-L-histidin einen hemmenden Einfluß aus, verbunden mit einer Annäherung des Absorptionsspektrums des tr-FePc-Peptids an das des Cytochroms c, nicht jedoch mit einer Aktivierung im Bernsteinsäureoxydase-System.

In Cytochrom c kommt dadurch eine stabile Verknüpfung von Apoferment und Wirkgruppe zustande, daß zwei Halbcystinreste (CyS)

einerseits peptidisch in die Proteinkomponente des Ferments eingebaut sind, andererseits mit ihren Schwefelatomen Thioätherbrücken zu Seitenketten des Ferriporphyrinskeletts der prosthetischen Gruppe schlagen. Wie aus unserer I. Mitteilung über Cytochrom c hervorgeht[1], sind diese zwei Halbcystinreste Glieder der Aminosäure-Sequenzen ... Lys-CyS-Ala-Glu ... und ... Glu-CyS-His ...

In der Absicht, die bisher mit Hilfe eines partiellen Abbaues des Cytochroms c mit Schwefelsäure gewonnenen Ergebnisse zu ergänzen und die Anordnung einer größeren Zahl von Aminosäureresten in der Nähe der prosthetischen Gruppe festzustellen, wurde Cytochrom c nun der Hydrolyse mit proteolytischen Enzymen unterworfen. Als besonders aussichtsreich erwies sich ein Abbau mit Trypsin. Aus der Mischung der hierbei entstehenden Verdauungsprodukte konnte durch Fällungen mit Ammonsulfat, durch Adsorption an Talk und schließlich durch Verteilungschromatographie auf einer Kieselgur-Säule in guter Ausbeute ein einheitliches, rotgefärbtes, die prosthetische Gruppe des Cytochroms c tragendes Peptid erhalten werden. Mit der Aufklärung der Struktur und der Untersuchung einiger Eigenschaften dieses durch *tryptischen* Abbau gebildeten *Ferri-Porphyrin-c-Peptids* — abgekürzt: tr-FePc-Peptids — befaßt sich die vorliegende Mitteilung.

Bereits vor einigen Jahren hat *Tsou*[2,3,4] Cytochrom c mit mehreren proteolytischen Enzymen, mit Pepsin, Papain, Trypsin und Chymotrypsin, abgebaut und die katalytische Wirksamkeit der so modifizierten Cytochrome untersucht. Abgesehen von Angaben über den Eisengehalt der verschiedenen Abbauprodukte enthalten die Arbeiten *Tsous* eine nähere chemische Charakterisierung nur im Falle des „Pepsin-modifizierten Cytochroms c" in Form einer qualitativen Aminosäureanalyse und von Bestimmungen des Gesamt- und des Amino-Stickstoffgehalts. In keinem Fall wurden genauere Einzelheiten der chemischen Struktur mitgeteilt.

Material.

Die Darstellung des *Cytochroms c* aus Pferdeherzen und seine Reinigung erfolgte auf die in der I. Mitteilung[1] angegebene Weise. Für die meisten Versuche wurden Präparate mit einem Eisengehalt von 0,42 bis 0,44% verwendet. Abbauversuche, bei denen ein nur bis zur „0,34%-Fe-Stufe" gereinigtes Cytochrom c[5] eingesetzt wurde, führten jedoch gleichfalls und in nicht minder befriedigender Weise zur Gewinnung hochgereinigten tr-FePc-Peptids.

---

[1] *H. Tuppy* und *G. Bodo*, Mh. Chem. **85**, 807 (1954).
[2] *C. L. Tsou*, Nature **164**, 1134 (1949).
[3] *C. L. Tsou*, Biochemic. J. **49**, 362 (1951).
[4] *C. L. Tsou*, Biochemic. J. **49**, 367 (1951).
[5] *D. Keilin* und *E. F. Hartree*, Proc. Roy. Soc. London, Ser. B **122**, 298 (1937).

Das *krist. Trypsin* war ein käufliches Produkt der Worthington Biochemicals Co.

Die kristallisierte *Bacillus subtilis-Proteinase* („Subtilisin")[6,7] war eine Gabe der Herren Prof. *K. Linderstrøm-Lang* und *M. Ottesen*, Kopenhagen.

α-Benzoyl-L-histidin wurde nach den Angaben von *Gerngroß*[8] dargestellt; *α-Benzoyl-L-arginin* nach *Bergmann, Fruton* und *Pollok*[9]; *α-Benzoyl-L-lysin* aus ε-Carbobenzoxy-L-lysin[10] durch Benzoylierung und nachfolgende Abspaltung der Carbobenzoxy-Gruppe mittels katalytischer Hydrierung[11].

Kieselgur: Für die verteilungschromatographischen Versuche verwendeten wir das Handelsprodukt „Hyflo-Supercel"; dieses wurde vor Gebrauch im allgemeinen mit dem Verteilungsmittel, der leichteren Phase eines n-Butanol/Eisessig/Wasser (4 : 1 : 5)-Gemisches, sorgfältig gewaschen. Das für die Darstellung besonders reinen, für die Analysen und spektrophotometrischen Versuche bestimmten tr-FePc-Peptids verwendete „Hyflo-Supercel" mußte hingegen einer längeren Reinigungsoperation unterzogen werden: Es wurde der Reihe nach 1. mit 50%igem Alkohol, der 3% NH_3 enthielt, 2. mit Wasser, 3. mit einer Mischung von Eisessig und Alkohol (1 : 4), 4. wieder mit Wasser, 5. mit verd. HCl (1 : 5), 6. noch einmal mit Wasser, bis zur völligen Entfernung der Chlor-Ionen, und 7. schließlich mit Alkohol gewaschen.

Methoden.

Spaltung des Cytochroms c mit Trypsin. 300 mg Cytochrom c (0,43% Fe) und 15 mg krist. Trypsin wurden in 30 ccm 0,1 m Veronalpuffer (pH 8,0) gelöst. Der Puffer war vorher durch kurzes Aufkochen von gelöstem Luftsauerstoff befreit worden. Die Verdauungsmischung wurde in einem evakuierten Einschlußrohr 20 bis 22 Stdn. lang bei 37° inkubiert. Hierbei entsteht in der Lösung eine sehr geringe Menge eines flockigen Niederschlags. In den meisten Versuchen wurde nach beendeter Inkubation zur Inaktivierung des Trypsins 4 Min. lang in einem kochenden Wasserbad erhitzt, der dabei ausfallende rote Niederschlag, der aus denaturiertem Eiweiß und adsorbiertem farbstoffhältigem Material bestand, durch Zentrifugieren abgeschieden und verworfen. Wie spätere Versuche zeigten, kann die Ausschaltung des Trypsins durch Erhitzen jedoch auch unterbleiben, ohne daß nachteilige Folgen auftreten.

Fällung des tr-FePc-Peptids mit Ammonsulfat. Zu der klaren Lösung, die ein Zusatz von 12,9 ccm 0,1 n HCl auf ein pH von etwa 5 brachte, wurden je ccm nach und nach 0,5 g festes Ammonsulfat gefügt. Der entstandene Niederschlag, in dem sich nahezu die gesamte Menge gefärbten Materials befand, wurde abzentrifugiert, mit 20 ccm Ammonsulfatlösung (0,5 g/ccm) gewaschen, dann in 20 ccm Wasser suspendiert und durch Zugabe von 6 bis 7 ccm 0,2 n NaOH in Lösung gebracht. Das pH betrug nun zirka 7,5.

---

[6] *A. V. Güntelberg*, C. r. trav. Lab. Carlsberg, Sér. chim. **29**, 27 (1954).

[7] *A. V. Güntelberg* und *M. Ottesen*, Nature **170**, 802 (1952); C. r. trav. Lab. Carlsberg, Sér. chim. **29**, 36 (1954).

[8] *O. Gerngroß*, Z. physiol. Chem. **108**, 50 (1919/20).

[9] *M. Bergmann, J. S. Fruton* und *H. Pollok*, J. Biol. Chem. **127**, 643 (1939).

[10] *K. Schlögl* und *H. Fabitschowitz*, Mh. Chem. **84**, 937 (1953).

[11] *W. F. Ross* und *L. S. Green*, J. Biol. Chem. **137**, 105 (1941).

Hatte man zuvor das zur Denaturierung des Trypsins dienende Erhitzen auf 100° unterlassen, so blieb nun ein lichtrot gefärbtes Produkt ungelöst, welches abzentrifugiert und verworfen wurde. Nach Zusatz einer der zugesetzten Lauge äquivalenten Menge (6 bis 7 ccm) 0,2 n HCl wurde die Fällung mit Ammonsulfat (0,5 g je ccm) wiederholt. Der Niederschlag wurde abermals in verd. Lauge gelöst. Bisweilen war es wieder notwendig, eine geringe Menge ungelöster Substanz durch Zentrifugieren zu entfernen. Die (bei pH 7,5) dunkelrote Lösung des tr-FePc-Peptids wurde durch Säurezusatz wieder auf pH 5 gebracht. Dabei schlägt die Farbe in bräunlichrot um. Aus der schwach sauren Lösung fällt das tr-FePc-Peptid beim Stehen zum Teil in bräunlichroten Flocken aus.

Adsorption an Talk. Die Lösung des tr-FePc-Peptids (pH 5) wurde nun durch eine aus 20 g Talk bereitete Säule filtriert. Der mit dem farbstofftragenden Peptid beladene Talk wurde in der Chromatographiersäule der Reihe nach mit 50 ccm 0,5%iger Essigsäure, 50 ccm Wasser und 60 ccm sehr verd. Ammoniaklösung (1 Teil konz. NH_3 auf 8000 Teile Wasser) gewaschen. Die Waschoperation mußte manchmal vorzeitig abgebrochen werden, wenn die Zone des adsorbierten Materials auf der Säule sich rasch verbreiterte und eluiert zu werden drohte. Die Elution des tr-FePc-Peptids vom Talk erfolgte mit wäßr.-alkohol. NH_3 (2 ccm konz. NH_3 in 100 ccm 50%igem Äthanol). Das Eluat wurde im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure eingetrocknet. Der trockene Rückstand war leicht wasserlöslich.

Verteilungschromatographie auf Kieselgur. 20 g gewaschenes, trockenes „Hyflo-Supercel" wurden mit 6,6 g der unteren Phase des Verteilungsmittels n-Butanol/Eisessig/Wasser (4 : 1 : 5) angerieben und hierauf, mit ungefähr 90 ccm der oberen Phase zu einem Brei verrührt, in ein Chromatographierrohr (3 cm Durchmesser) gespült. Das „Hyflo-Supercel" bildete, sobald es sich abgesetzt hatte, im Rohr eine 9,5 cm hohe Säule. Auf diese wurde das vom Talk eluierte tr-FePc-Peptid, gelöst in 2 bis 3 ccm der oberen Phase des Butanol-Essigsäure-Gemisches, gebracht. Die Entwicklung des Chromatogramms erfolgte mit größeren Mengen der oberen Phase. Es bildeten sich zwei gefärbte Zonen aus: Eine, in welcher das tr-FePc-Peptid enthalten war, besaß eine dunkel-braunrote Farbe und lief mit einem R-Wert von 0,80 bis 0,95; die andere, nur schwach bräunlich gefärbt, lief mit $R \sim 1{,}2$ voraus. Das Chromatogramm wurde entwickelt, bis die langsamere Zone aus der Säule ausgewaschen war. Durch Eindampfen im Vak. wurden die aus den zwei Zonen stammenden Produkte in fester Form erhalten.

Von beiden Produkten unterwarfen wir je eine Probe einer vollständigen Hydrolyse mit HCl; in den Hydrolysaten wurden nach Abzentrifugieren des abgeschiedenen Farbstoffs folgende Aminosäuren papierchromatographisch nachgewiesen:

	R	$(CyS)_2$	Asp	Glu	Ser	Gly	Thr	Ala
tr-FePc-Peptid	0,80 bis 0,95	× × ×	—	× × × × ×	—	—	× × × ×	× × × ×
Rascher wandernde Zone	~ 1,2	—	×	×	×	× × ×	× × ×	× ×

	R	Val	Phe	Leu + Ileu	Pro	His	Lys	Arg
tr-FePc-Peptid	0,80 bis 0,95	× × × ×	—	×	—	× × ×	× × × ×	—
Rascher wandernde Zone	~ 1,2	× ×	× × ×	× × × ×	× × ×	×	?	×

Die im Hydrolysat des tr-FePc-Peptids gefundene geringe Menge Leucin und/oder Isoleucin rührt von einer Verunreinigung her. Diese wurde stets dann in größerer Menge angetroffen, wenn bei der Chromatographie die Kieselgur-Säule durch Auftragen von zu viel Substanz überladen worden war. In diesem Falle verhalf eine Wiederholung der Chromatographie zu einem reinen Produkt.

Analytische Bestimmungen. Das durch zweimaliges Chromatographieren in einer Kieselgur-Säule gereinigte tr-FePc-Peptid wurde in 10%iger Essigsäure gelöst. Von dieser Lösung kamen für die einzelnen Analysen sowie auch für die später besprochenen spektrophotometrischen Untersuchungen aliquote Teile zur Verwendung. Zur Bestimmung des *Trockengewichts* wurde ein gemessenes Volumen der essigsauren Lösung zur Trockene gebracht und der Rückstand im Vak. 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Eine auf die gleiche Weise getrocknete Probe diente auch zur Feststellung des salzartig an das tr-FePc-Peptid gebundenen *Acetats* mit Hilfe einer Acetylbestimmung nach *Wiesenberger*[12]. Der *Eisen*gehalt des tr-FePc-Peptids wurde kolorimetrisch mit o-Phenanthrolin nach der Methode von *Drabkin*[13] ermittelt, *Schwefel* durch Aufschluß mit metallischem Kalium nach *Zimmermann*[14]. Eine Bestimmung des *Aminostickstoffs* erfolgte nach der Methode von *Kainz*[15]; um hierbei die Bildung eines unlöslichen Niederschlags zu vermeiden, wurde die Umsetzung des tr-FePc-Peptids in dioxanhältiger Lösung vorgenommen. Zur Ermittlung des *Asche*gehalts wurde nach vorsichtiger Verbrennung 4 Stdn. lang auf 550° erhitzt.

Spaltung des tr-FePc-Peptids mit Silbersalz und Isolierung eines porphyrinfreien Enneapeptids. Vom tr-FePc-Peptid ließ sich auf die in der I. Mitteilung[1] für Peptide des Porphyrins c beschriebene Weise die Farbstoffkomponente mit Hilfe von Silbersulfat in essigsaurer Lösung abspalten. Das in Freiheit gesetzte cysteinhältige Peptid wurde nach dem dort angegebenen „modifizierten Verfahren" vor der Ausfällung des Silbers als Sulfid mit Perameisensäure oxydiert. Nach der H_2S-Fällung wurde die Lösung des oxydierten Peptids durch Ausschütteln mit Tri-n-octylamin von Schwefelsäure befreit und im Vak. zur Trockene verdampft.

Wenn wir verteilungschromatographisch gereinigtes tr-FePc-Peptid mit Silbersulfat spalteten, war es nicht erforderlich, das erhaltene farbstofffreie, cysteinsäurehältige Produkt (welches hinfort, die Aufklärung seiner Struktur vorwegnehmend, einfach als „Enneapeptid" bezeichnet werden wird) einer weiteren Reinigung zu unterziehen. War hingegen das tryptische Abbau-

[12] *E. Wiesenberger*, Mikrochem. **33**, 51 (1947).
[13] *D. L. Drabkin*, J. Biol. Chem. **140**, 387 (1941).
[14] *W. Zimmermann*, Mikrochem. **35**, 80 (1950).
[15] *G. Kainz*, Mikrochim. Acta [Wien] **1953**, 349.

produkt des Cytochroms c nur mit Hilfe von Ammonsulfat-Fällungen und durch Adsorption an Talk isoliert worden, so erwies sich das nach seiner Spaltung mit Silbersalz gewonnene Produkt als eine Mischung von Peptiden, aus welcher das „Enneapeptid" erst papierchromatographisch herauspräpariert werden mußte (Abb. 1 und Tabelle 1; das „Enneapeptid" bildet den Fleck Nr. 1). Für die papierchromatographische Isolierung des „Enneapeptids" kamen Peptidmengen in Frage, die durch tryptischen Abbau von 25 bis 40 mg Cytochrom c erhalten worden waren. Bei größeren Ansätzen versagte die papierchromatographische Trennungsmethode.

Der N-terminale Rest des „Enneapeptids". Für die Endgruppenbestimmung fand ein papierchromatographisch isoliertes Produkt Verwendung. Das aus dem Papier eluierte „Enneapeptid" wurde in der üblichen Weise[1] dinitrophenyliert und anschließend hydrolysiert. Im Hydrolysat ließen sich folgende Aminosäuren, teils substituiert, teils in freier Form, nachweisen: DNP-$CySO_3H$ (××), ε-DNP-Lys (××), im-DNP-His (××); $CySO_3H$ (××), Glu (×××), Thr (××), Ala (××), Val (××).

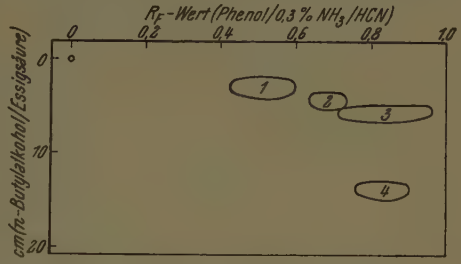


Abb. 1. Papierchromatographische Isolierung des „Enneapeptids". Vgl. Tabelle 1.

Partielle Hydrolyse des „Enneapeptids" mit Salzsäure. Eine Menge des Enneapeptids, die durch Abbau von etwa 0,2 g Cytochrom c erhalten worden war, wurde $4^1/_2$ Tage lang, in 2 bis 3 ccm konz. HCl gelöst, bei 37° inkubiert. Dann wurde die Salzsäure durch Abdampfen im Vak. und wiederholtes Eintrocknen des Rückstandes mit Wasser vertrieben. Die zurückbleibende Peptidmischung wurde in 15 ccm Wasser gelöst, mit NH_3 auf den Umschlagspunkt von Methylrot gebracht und auf die beschriebene Art und Weise[1] ionophoretisch in 3 Fraktionen, eine saure *A*, eine neutrale *M* und eine basische *K*, aufgetrennt. In der basischen Fraktion konnten wir nur die freien Aminosäuren His und Lys nachweisen. Die Ergebnisse der papierchromatographischen Untersuchung der Fraktionen *A* und *M* sind in den Abb. 2 und 3 und den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt.

Tabelle 1. Isolierung des „Enneapeptids" (vgl. Abb. 1).

Fleck Nr. (Abb. 1)	Farbe mit Ninhydrin	Nach Hydrolyse nachgewiesene Aminosäuren
1	gelb → viol.	$CySO_3H$ (××××), Glu (××××), Thr (×××), Ala (×××), Val (×××), Lys (×××), His (×××)
2	violett	Glu (××), Lys (××)
3	schwach violett	Asp (××), Glu (×××), Ser (××), Gly (××), Thr (××), Ala (××), Val (××), Leu u./od. Ileu (×××), Pro (×), Lys (×)
4	violett	Gly (××), Leu u./od. Ileu (××)

Spaltung des „Enneapeptids" mit Subtilisin. „Enneapeptid" (aus zirka 30 mg Cytochrom c) wurde in einem Tropfen Wasser gelöst, mit wenig 1 n NH_3 auf pH 8 gebracht und mit einer auf pH 8 eingestellten Lösung von 80 μg B. subtilis-Proteinase in 40 μl Wasser versetzt. Die Mischung wurde 24 Stdn. lang, in eine Glaskapillare eingeschmolzen, auf 37° erwärmt. Anschließend erfolgte Inaktivierung des Enzyms durch 3 Min. Erhitzen der Kapillare im siedenden Wasserbad. Der Inhalt der Kapillare wurde auf eine Polythen-Folie gebracht, auf ihr im Exsikkator zur Trockene eingedampft und zweidimensional auf einem halben Bogen Whatman Nr. 4 Filtrierpapier chromatographiert.

Spektrophotometrie. Alle Messungen wurden im Beckman-Spektrophotometer Modell DU vorgenommen. Zur Bestimmung des Spektrums des tr-FePc-Peptids wurden 0,080 ccm einer Lösung des für die Analysen verwendeten Materials in 10%iger Essigsäure mit 3,34 ccm 0,2 m Na_2HPO_4 auf ein pH ~ 7 gebracht und mit Wasser auf ein Volumen von 10 ccm aufgefüllt. Die molare Konzentration des tr-FePc-Peptids (berechnet unter Zugrundelegung der Eisenbestimmungen) betrug in dieser Lösung $4{,}06 \cdot 10^{-5}$. Für Messungen der sehr hohen Absorptionsmaxima des reduzierten und oxydierten tr-FePc-Peptids bei 413 bzw. 396 mμ wurde die Lösung auf das 5fache verdünnt. Die Reduktion des tr-FePc-Peptids erfolgte mit Hilfe von Natriumdithionit. Die Messung der Maxima des reduzierten tr-FePc-Peptids muß unmittelbar nach Zusatz des Dithionits erfolgen, da in dessen Gegenwart die Extinktion rasch abnimmt.

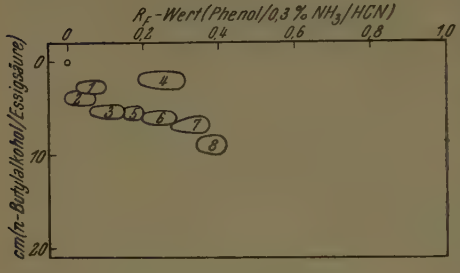


Abb. 2. Partielle Hydrolyse des „Enneapeptids". Papierchromatographie der sauren Fraktion A. Vgl. Tabelle 2.

Manometrie. Die Prüfung des tr-FePc-Peptids auf katalytische Wirksamkeit erfolgte im *Warburg*-Apparat bei 38° mit Luft als Gasphase. Wenn nicht eigens anders angegeben, betrug das Gesamt-Flüssigkeitsvolumen je Gefäß 1,5 ccm. In den in der Mitte der Gefäße angebrachten Näpfchen befand sich stets mit 20%iger KOH getränktes Filtrierpapier zur Absorption des allenfalls gebildeten Kohlendioxyds.

Bei der Bestimmung der katalytischen Aktivität unserer Präparate im Bernsteinsäureoxydase-System folgten wir den Angaben von *Potter*[16], ersetzten jedoch das 5%ige Rattenleber-Homogenat durch ein 5- bis 8%iges wäßr. Rinderleber-Homogenat. Dieses zeigt mit Succinat als Substrat eine nur sehr geringe O_2-Aufnahme, die durch Zusatz katalytischer Mengen Cytochrom c kräftig gesteigert wird (Abb. 6). Das Rindsleber-Homogenat erweist sich somit als relativ arm an endogenem Cytochrom c und als äußerst geeignet zur Testung des tr-FePc-Peptids auf Cytochrom c-Wirksamkeit.

---

[16] *V. R. Potter*, in *W. W. Umbreit, R. H. Burris* und *J. F. Stauffer*, Manometric Techniques and Tissue Metabolism, S. 139. Burgess Publishing Co. Minneapolis, 1951.

Tabelle 2. Partielle Hydrolyse des „Enneapeptids". Papierchromatographie der sauren Fraktion *A* (vgl. Abb. 2).

Fleck Nr. (Abb. 2)	Farbe mit Ninhydrin	Nach Hydrolyse nachgewiesene Aminosäuren	Nach Dinitrophenylierung und Hydrolyse nachgewiesene		Struktur
			DNP-Aminosäuren	Aminosäuren	
A 1	violett	$CySO_3H$ (× × ×)			$CySO_3H$
A 2	violett	$CySO_3H$ (× ×) Glu (× ×)	DNP-Glu (× ×)	$CySO_3H$ (× ×)	Glu-$CySO_3H$
A 3	gelb → violett	$CySO_3H$ (×) Glu (×) Ala (×)	DNP-$CySO_3H$ (×)	Glu (×) Ala (×)	$CySO_3H$-[Ala, Glu]
A 4	violett	$CySO_3H$ (?) Glu (?) His (?)	DNP-Glu (×) im-DNP-His (?)	$CySO_3H$ (?)	Glu-[$CySO_3H$, His]
A 5	violett	Asp (?)			(Asp)
A 6	gelb → violett	$CySO_3H$ (× × ×) Ala (× × ×)	DNP-$CySO_3H$ (× × ×)	Ala (× × ×)	$CySO_3H$-Ala
A 7	violett	Glu (× × ×)			Glu
A 8	violett	Glu (?) Ala (?)	DNP-Ala (?)	Glu (?)	Ala-Glu

Ergebnisse.

Struktur des tr-FePc-Peptids.

Durch Verdauung von Cytochrom c mit Trypsin und anschließende Ausführung der im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Reinigungsoperationen wurde das tr-FePc-Peptid in einer Ausbeute von 50% d. Th. gewonnen. Es enthält unversehrt die prosthetische Gruppe, jedoch nur mehr ein Bruchstück der Proteinkomponente des Cytochroms. Eine papierchromatographische Untersuchung der nach vollständiger Hydrolyse mit Säure erhaltenen Spaltprodukte erwies, daß das tr-FePc-Peptid von den zahlreichen Aminosäureresten des Enzyms nur mehr einige wenige besitzt, die von den sieben Aminosäuren Cystin [$(CyS)_2$], Glutaminsäure (Glu), Threonin (Thr), Alanin (Ala), Valin (Val), Histidin (His) und Lysin (Lys) gebildet werden. Da Trypsin gewiß nicht imstande ist, Thioätherbindungen zu spalten, muß im tr-FePc-Peptid, ebenso wie in Cytochrom c selbst, die Farbstoffkomponente, Ferriporphyrin, gebunden an die Seitenketten 2 und 4 je einen Halbcystinrest (CyS) tragen. Diese beiden Halbcystinreste sind in Cytochrom c, wie wir in der I. Mitteilung[1] zeigen konnten, sowohl mit ihren Amino- als auch ihren Carboxylgruppen peptidisch in die Proteinkomponente eingebaut. Wir erwarteten daher, aus dem tr-FePc-Peptid nach Spaltung der Thioätherbindungen, welche die Farbstoffkomponente mit dem aus Aminosäuren aufgebauten Rest der Proteinkomponente verknüpfen, zwei Peptide zu erhalten: eines von der Seitenkette 2 und eines von der Seitenkette 4 des Porphyrins. Entgegen dieser Erwartung ging jedoch aus reinem tr-FePc-Peptid bei der mit Hilfe von Silbersulfat nach *Paul*[17] vorgenommenen Abscheidung des Farbstoffs vom Peptidteil und nachfolgender Oxydation des letzteren mit Perameisensäure nur ein einziges Peptid hervor; dieses enthielt — infolge der Perameisensäure-Oxydation — Cysteinsäure ($CySO_3H$) an Stelle von CyS, im übrigen jedoch unverändert und ohne Abstrich alle zuvor im tr-FePc-Peptid nachgewiesenen Aminosäuren. Wurde nur unvollständig gereinigtes tr-FePc-Peptid mit Silbersalz gespalten und das porphyrinfreie Produkt oxydiert, so konnten im Reaktionsprodukt wohl mehrere Peptide papierchromatographisch nachgewiesen werden, von denen jedoch nur ein einziges Cysteinsäure enthielt (Fleck Nr. 1 in Abb. 1 und Tabelle 1); in diesem Peptid befanden sich neben $CySO_3H$ wiederum die 6 Aminosäuren Glu, Thr, Ala, Val, Lys und His. Dieses Ergebnis legte die Vermutung nahe, daß die beiden in Cytochrom c durch Thioätherbindungen mit der Farbstoffkomponente verbundenen Halbcystinreste Glieder einer und derselben Peptidkette sind und in dieser miteinander durch nur wenige andere Aminosäurereste und durch trypsinresistente Peptidbindungen verknüpft sind.

[17] *K. G. Paul*, Acta Chem. Scand. **3**, 1178 (1949); **4**, 239 (1950).

Das aus dem tr-FePc-Peptid gewonnene porphyrinfreie und cysteinsäurehältige Produkt erweist sich, abgesehen von seinem papierchromatographischen Verhalten, auch dadurch als einheitlich und als ein einziges Peptid, daß es nur einen aminoendständigen Aminosäurerest besitzt, und zwar, wie mit *Sangers* DNP-Methode[18] festgestellt werden konnte, Cysteinsäure. Bei der Dinitrophenylierung mit Dinitrofluorbenzol wird nicht die gesamte im Peptid vorkommende Cysteinsäure substituiert, vielmehr findet man nach Hydrolyse des DNP-Peptids außer DNP-$CySO_3H$ auch noch freie $CySO_3H$ in großer Menge. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit der Erwartung, daß sich im untersuchten Peptid zwei Cysteinsäurereste befinden, von denen füglich nur einer aminoendständig sein kann.

Weiterer Einblick in die Struktur dieses Peptids wurde durch partielle Hydrolyse mit Säure und papierchromatographische Untersuchung der ionophoretisch in eine saure und eine neutrale Fraktion geteilten Mischung der Spaltprodukte gewonnen (Tabellen 2 und 3, Abb. 2 und 3). Aus der Natur der Spaltprodukte läßt sich unzweideutig die Struktur des die zwei Cysteinsäurereste enthaltenden Peptids erschließen. In diesem muß sich eine Pentapeptidsequenz $CySO_3H$-Ala-Glu-$CySO_3H$-His und eine Tetrapeptidsequenz Thr-Val-Glu-Lys befinden; erstere ergibt sich mit Notwendigkeit aus den Peptiden $CySO_3H$-Ala (*A* 6), Ala-Glu (*A* 8, *M* 8), $CySO_3H$-[Ala, Glu] (*A* 3), Glu-$CySO_3H$ (*A* 2), $CySO_3H$-His (*M* 1) und Glu-[$CySO_3H$, His] (*A* 4), letztere aus den Peptiden Thr-[Val, Glu] (*M* 9), [Val, Glu] (*M* 10), Thr-[Val, Glu, Lys] (*M* 7) und Glu-Lys (*M* 6). Die so erschlossenen zwei Aminosäure-Sequenzen liegen im ursprünglichen Peptid zu einer einzigen Kette verknüpft vor. Der zuvor erwähnte Befund, daß in dieser Kette $CySO_3H$ an N-terminaler Stelle steht, erweist, daß die Penta- und nicht die Tetrapeptidsequenz den aminoendständigen Rest beisteuert, und erlaubt die Aufstellung der Formel $CySO_3H$-Ala-Glu-$CySO_3H$-His-Thr-Val-Glu-Lys. Das Peptid, welches sich somit aus insgesamt neun Aminosäureresten zusammensetzt, wird in dieser Mitteilung der Kürze halber einfach als „Enneapeptid" bezeichnet.

In dieser Formel des „Enneapeptids" könnte vielleicht die Nachbarschaft von His und Thr noch in Zweifel gezogen werden mit der Begründung, daß sich unter den zahlreichen Abbaupeptiden kein einziges befunden hat, welches die Peptidbindung His-Thr intakt enthalten hätte. Es ist jedoch bekannt, daß Bindungen, an denen Serin- oder Threonin-Reste mit ihrer Aminogruppe beteiligt sind, gegenüber saurer Hydrolyse besonders empfindlich sind, und darum auch nicht verwunderlich, daß nur solche threoninhältige Peptide gefunden worden sind (*M* 7 und *M* 9), die das Threonin als N-terminalen Rest tragen. Wenn in der Peptidkette zwischen Histidin und Threonin noch ein anderer Aminosäurerest eingeschoben wäre, z. B. ein Glu- oder Ala-Rest, so bliebe es unerklärlich, warum unter den gefundenen

[18] *F. Sanger*, Biochemic. J. **39**, 507 (1945).

Peptiden des Histidins kein einziges war, welches diese Aminosäure mit peptidisch verknüpfter Carboxylgruppe enthielt, also z. B. ein Dipeptid His-Glu oder His-Ala.

Die Struktur des „Enneapeptids" bestätigt und erweitert die in unserer I. Mitteilung[1] beschriebenen Ergebnisse, denen zufolge die mit dem Ferriporphyrin verknüpften Halbcystinreste im Verbande der Proteinkomponente des Cytochroms c eingefügt in die Aminosäure-Sequenzen ...Lys-Cys-Ala-Glu... und ...Glu-Cys-His... vorliegen. Es wird nun deutlich, daß der carboxylendständige Glu-Rest der Sequenz Lys-CyS-Ala-Glu mit dem aminoendständigen Glu-Rest der Sequenz Glu-CyS-His identisch ist; es sind demnach die beiden Halbcystinreste voneinander nur durch zwei Aminosäurereste, Ala und Glu, getrennt. Alles in allem kennen wir nun also die Reihenfolge von 10 Aminosäureresten in der mit der prosthetischen Gruppe durch Schwefelbrücken verbundenen Peptidkette: Lys-Cys-Ala-Glu-Cys-His-Thr-Val-Glu-Lys.

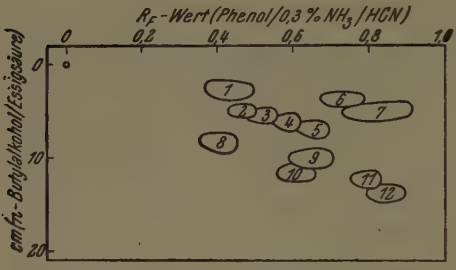


Abb. 3. Partielle Hydrolyse des „Enneapeptids". Papierchromatographie der neutralen Fraktion *M*. Vgl. Tabelle 3.

Bei der Säurehydrolyse des „Enneapeptids" wurde ebenso wie bei den Versuchen der I. Mitteilung $CySO_3H$-Ala in großer Menge gefunden (*A* 6 in Abb. 2 und Tabelle 2), das Isomere Ala-$CySO_3H$ nun jedoch nicht einmal in Spuren. Dies bekräftigt die dort geäußerte Ansicht, daß Ala-$CySO_3H$ ein Artefakt war, welches sich in der damals zur Hydrolyse des Cytochroms c verwendeten heißen verd. Schwefelsäure durch Peptidumlagerung gebildet hatte. Eine solche Peptidumlagerung tritt bei Verwendung von 5,7 n HCl bei 37° nicht ein.

An Stelle von Salzsäure verwendeten wir in einem orientierenden Versuch zur partiellen Hydrolyse des „Enneapeptids" auch das bakterielle Enzym Subtilisin. Bei der Einwirkung dieser Proteinase bildeten sich aus dem „Enneapeptid" vorwiegend drei Peptide. Zwei von ihnen erwiesen sich als identisch mit $CySO_3H$-His (*M* 1) und Thr-[Val, Glu, Lys] (*M* 7); das dritte hingegen bestand zwar ebenso wie $CySO_3H$-[Ala, Glu] (*A* 3) aus den drei Aminosäuren $CySO_3H$, Ala und Glu, trug ebenfalls $CySO_3H$ an N-terminaler Stelle, unterschied sich von diesem jedoch durch sein papierchromatographisches Verhalten; so zeigte es in Phenol/0,3% NH_3/HCN einen R_F-Wert von etwa 0,46, während *A* 3 (Abb. 2) bedeutend langsamer lief. Das bei der enzymatischen Hydrolyse des „Enneapeptids" erhaltene Tripeptid ist demnach etwas weniger hydrophil als *A* 3; wir vermuten, daß es sich von *A* 3 dadurch unterscheidet

(vgl. Abb. 3).

Fleck Nr. (Abb. 3)	Farbe mit Ninhydrin	Nach Hydrolyse nachgewiesene Aminosäuren	Nach Dinitrophenylierung und Hydrolyse nachgewiesene		Struktur
			DNP-Aminosäuren	Aminosäuren	
M 1	gelb → violett	$CySO_3H$ (× × ×) His (× × × ×)	DNP-$CySO_3H$ (× × ×) im-DNP-His (× × ×)		$CySO_3H$-His
M 2	violett	Ser (×)			(Ser)
M 3	grauviolett	Gly (× ×)			Gly
M 4	violett	Thr (× × ×)			Thr
M 5	violett	Ala (× × × ×)			Ala
M 6	violett	Glu (× ×) Lys (× ×)	DNP-Glu (× ×) ε-DNP-Lys (× ×)		Glu-Lys
M 7	gelb → violett	Glu (× × × ×) Thr (× × ×) Val (× × × ×) Lys (× × × ×)	DNP-Thr (× × ×) ε-DNP-Lys (× × ×)	Glu (× × ×) Thr (×) Val (× × ×)	Thr-[Val, Glu, Lys]
M 8	violett	Glu (× ×) Ala (× ×)	DNP-Ala (× ×)	Glu (× ×)	Ala-Glu
M 9	gelb → violett	Glu (× × × ×) Thr (× × × ×) Val (× × × ×)	DNP-Thr (× × ×)	Glu (× × × ×) Val (× × ×)	Thr-[Glu, Val]
M 10	violett	Glu (×) Val (×)			[Val, Glu]
M 11	violett	Val (×)			Val
M 12	violett	(I) Leu (× ×)			(I) Leu

daß es einen Glutamin-Rest statt eines Glutaminsäure-Restes enthält und somit die Struktur $CySO_3H$-Ala-Glu(NH_2) besitzt.

Die beim Abbau des Cytochroms c mit Trypsin und des „Enneapeptids" mit Subtilisin zutage tretende Spezifität dieser beiden Proteinasen entspricht in befriedigender Weise den Ergebnissen früherer Untersuchungen. Wie *Bergmann* und seine Mitarbeiter[9,19] bei Verwendung synthetischer Substrate festgestellt haben, spaltet Trypsin ausschließlich jene Peptidbindungen, an denen Arginin- und Lysinreste mit ihren Carboxylgruppen beteiligt sind. Diese Spezifität des Trypsins, die neuerdings auch bei der Untersuchung eines höhermolekularen, natürlichen Substrats bestätigt worden ist[20], läßt erwarten, daß ein aus einem Protein herausgebrochenes tryptisches Abbauprodukt an seinem Carboxylende entweder Arg oder Lys und in N-terminaler Position einen solchen Aminosäurerest tragen muß, dessen nun freie Aminogruppe vor der Spaltung mit Arg oder Lys verknüpft war. Diese Erwartung trifft in unserem Falle vollends zu. Die Aminosäure-Sequenz im tr-FePc-Peptid, CyS-Ala-Glu-Cys-His-Thr-Val-Glu-Lys, endet mit einem Lysinrest und beginnt mit einem Halbcystinrest, dessen Aminogruppe, wie aus der vorigen Mitteilung bekannt ist, in Cytochrom c mit Lysin verbunden ist (... Lys-CyS-Ala-Glu ...). Für die Spaltung der Peptidbindungen Glu-$CySO_3H$ bzw. Glu(NH_2)-$CySO_3H$ und His-Thr im „Enneapeptid" durch Subtilisin findet man gewisse Analogien in der früher beobachteten Spaltung der Bindung Glu(NH_2)-Asp(NH_2) in oxydiertem Oxytocin[21] und der Bindungen Glu(NH_2)-His, Glu-Ala und His-Leu in der Fraktion B des oxydierten Insulins[22].

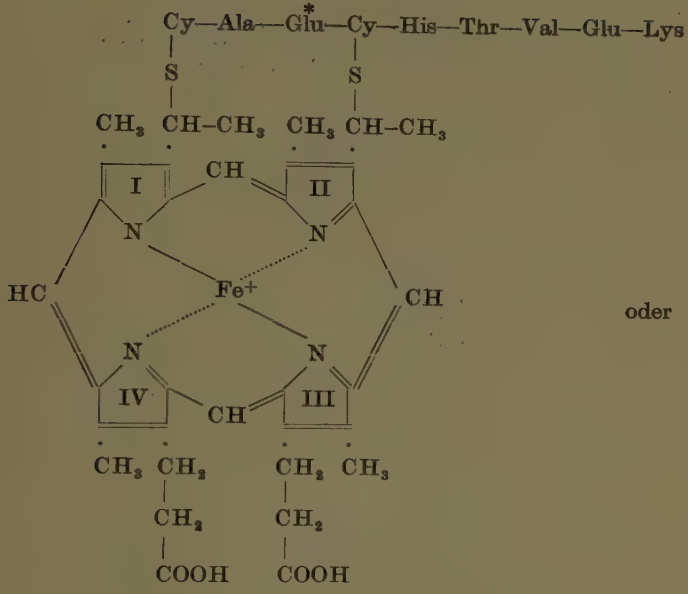
Tabelle 4. Eisen-, Schwefel- und Aminostickstoff-Gehalt des tr-FePc-Peptids.

	Gefundene Werte		Berechnet für $C_{74}H_{99}O_{18}N_{17}S_2Fe^+$
	bezogen auf das Trockengewicht	unter Berücksichtigung des Essigsäure- und Aschegehaltes	
	%	%	%
Fe	2,71	3,20	3,42
S	3,21	3,79	3,92
NH_2-N	2,19	2,58	2,57*

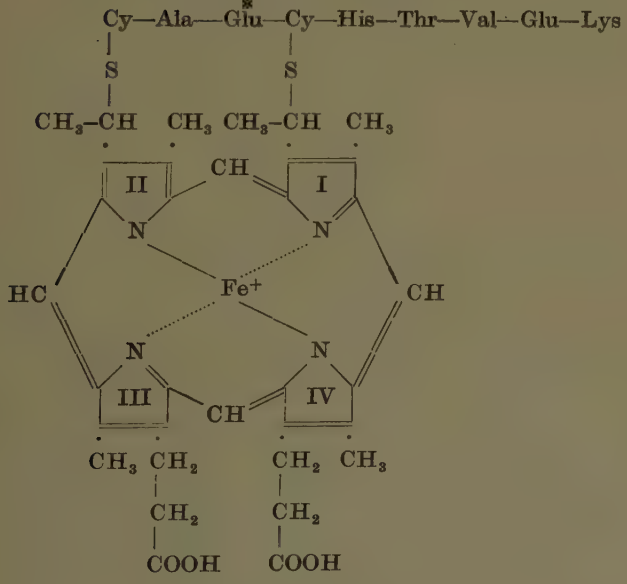
* Berechnet für 3 NH_2-Stickstoffatome je Molekül.

Wenn auch durch die (in der I. Mitteilung über Cytochrom c[1] zitierten) Arbeiten von *Theorell* und von *Zeile* und deren Mitarbeitern die Struktur des Porphyrins c aufgeklärt und durch unsere Untersuchungen die Aminosäure-Sequenz im tr-FePc-Peptid festgestellt ist, so läßt sich doch dessen Struktur noch nicht eindeutig formulieren, da es derzeit unmöglich ist anzugeben, welcher der beiden Halbcystinreste der Peptidkomponente mit dem Pyrrolring I und welche mit dem Pyrrolring II des Porphyrins verbunden ist. Es bleiben zwei Formeln zur Wahl:

[19] *K. Hofmann* und *M. Bergmann*, J. Biol. Chem. **130**, 81 (1939).
[20] *F. Sanger* und *H. Tuppy*, Biochemic. J. **49**, 481 (1951).
[21] *H. Tuppy* und *H. Michl*, Mh. Chem. **84**, 1011 (1953).
[22] *H. Tuppy*, Mh. Chem. **84**, 996 (1953).



oder



tr-Fe-Pc-Peptid.

Der in den Formeln mit einem Sternchen (*) bezeichnete Glu-Rest liegt vermutlich als Glutamin-Rest [$Glu(NH_2)$] vor.

Unbeschadet dieser noch ungeklärten Einzelheit der Struktur können wir dem tr-FePc-Peptid eine Bruttoformel $C_{74}H_{99}O_{18}N_{17}S_2Fe^+$ und ein Molekulargewicht von 1634,6 zuschreiben. Es ist nun interessant, die aus der Formel zu errechnenden analytischen Daten (Tabelle 4, Spalte 4) mit den von uns an dem sorgfältig chromatographisch gereinigten tr-FePc-Peptid festgestellten zu vergleichen. Dabei muß zweierlei in

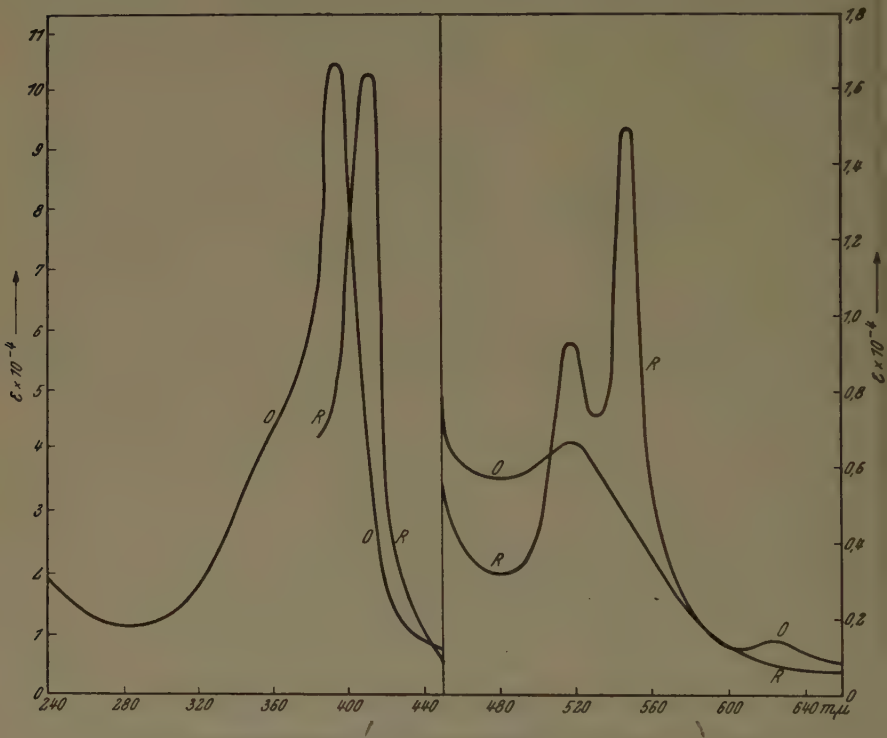


Abb. 4. Absorptionsspektrum des tr-FePc-Peptids. *O*: oxydiert; *R*: reduziert.

Betracht gezogen werden: Erstens zeigte das von uns aus essigsaurer Lösung isolierte Produkt auch nach scharfem Trocknen einen beträchtlichen Gehalt an (vermutlich salzartig gebundener) Essigsäure (10,9%, entsprechend 3,75 Molen Essigsäure je Atom Eisen); zweitens blieb nach vorsichtigem Veraschen unseres tr-FePc-Peptids ein Glührückstand von 8,22%, der nur zu einem Teil dem Eisenoxyd zuzuschreiben ist, welches aus dem Eisen der prosthetischen Gruppe beim Verglühen entstehen muß (3,88%, errechnet aus dem experimentell gefundenen Fe-Gehalt), zum anderen Teil jedoch (4,34%) anorganischen Verunreinigungen. In Spalte 3 der Tabelle 4 sind die unter Berücksichtigung des Essigsäure- und Restaschegehalts korrigierten, in Spalte 2 die effektiv erhaltenen

analytischen Werte angeführt. Ein Vergleich der Spalten 3 und 4 zeigt eine befriedigende Übereinstimmung. Das molare Verhältnis der bestimmten Eisen-, Schwefel- und Aminostickstoffwerte beträgt für das tr-FePc-Peptid 0,97 : 2,00 : 3,12 und kommt somit dem ganzzahligen Verhältnis 1 : 2 : 3 nahe.

Einige Beachtung verdient das Ergebnis der nach der Methode von *Kainz*[15] vorgenommenen Aminostickstoff-Bestimmung, welche im Gegensatz zur üblichen *Van Slyke*-Methode nicht nur α-Aminogruppen, sondern auch ε-Aminogruppen von Lysinresten und Säureamidgruppen erfaßt; die gefundene Zahl von etwas über 3 Aminogruppen je 2 Atome Schwefel zeigt, daß außer dem N-terminalen Halbcystinrest und dem Lysinrest im tr-FePc-Peptid noch eine dritte reagierende Gruppe vorhanden sein muß; es erscheint vernünftig anzunehmen, daß einer der beiden Glutaminsäurereste des tr-FePc-Peptids, vermutlich der zwischen den beiden Halbcystinresten stehende, in Säureamidform, als Glutaminrest, vorliegt.

Der von *Tsou*[3] 1951 für ein von ihm dargestelltes tryptisches Abbauprodukt des Cytochroms c angegebene Eisengehalt von 0,87% steht in schroffem Gegensatz zu unserem Wert von 2,71%. Es ist ungewiß, ob der äußerst niedrige Eisengehalt dieses „trypsin-modifizierten Cytochroms c" auf einen nur teilweisen Abbau des Enzyms mit Trypsin oder auf Unreinheit zurückzuführen ist. Es wäre möglich, daß *Tsou* den Eisengehalt seines Präparats spektrophotometrisch bestimmte, unter der Voraussetzung, daß dessen Absorptionsspektrum mit dem des Cytochroms c quantitativ übereinstimme; diese Voraussetzung ist, wie aus dem folgenden Abschnitt hervorgeht, nicht zutreffend.

Spektrophotometrie des tr-FePc-Peptids.

Abb. 4 zeigt die Absorptionsspektren des reduzierten und des oxydierten tr-FePc-Peptids. Diese sind im sichtbaren Wellenbereich denen des reduzierten und oxydierten Cytochroms c qualitativ sehr ähnlich; die Höhe der Absorptionsmaxima ist jedoch, verglichen mit jenen des unveränderten Enzyms, bei dem tryptischen Abbauprodukt beträchtlich geringer.

Die Messung der Extinktionsmaxima bereitete im Falle des reduzierten tr-FePc-Peptids unerwartete Schwierigkeiten und war nicht genau durchführbar, da sie in den mit Natriumdithionit als Reduktionsmittel versetzten Lösungen rasch absanken; es ist möglich, daß das tr-FePc-Peptid durch Spuren von H_2O_2, wie sie sich aus Dithionit und Luftsauerstoff bilden können, zerstört wird. Ein ähnliches Absinken der Extinktionswerte tritt bei Cytochrom c in Gegenwart von Natriumdithionit erst nach längerem Stehen ein.

Eine Messung des Absorptionsspektrums des oxydierten tr-FePc-Peptids im ultravioletten Bereich erwies das Fehlen einer Bande bei

280 mμ; dieser Befund entspricht der Tatsache, daß das tryptische Abbauprodukt des Cytochroms c im Gegensatz zu diesem selbst unter seinen Aminosäureresten keine aromatischen (Phe, Tyr, Try) mehr enthält.

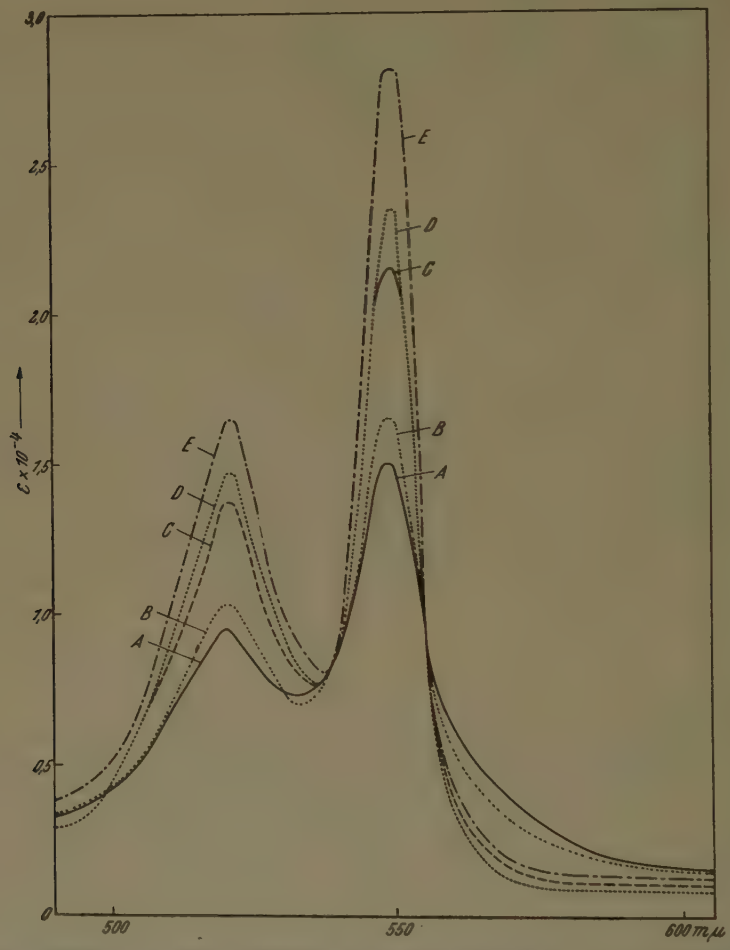


Abb. 5. Einfluß von α-Benzoyl-L-histidin auf das Absorptionsspektrum des tr-FePc-Peptids. *A*: tr-FePc-Peptid (red.), *B*: tr-FePc-Peptid (red.) + 10fache molare Menge α-Benzoyl-L-histidin, *C*: tr-FePc-Peptid (red.) + 100fache molare Menge α-Benzoyl-L-histidin, *D*: tr-FePc-Peptid (red.) + 1000fache molare Menge α-Benzoyl-L-histidin, *E*: Cytochrom c (red.).

Zusatz von Histidin oder dessen α-Benzoylderivat in großem Überschuß zu einer bei pH 7,3 gepufferten Lösung des tr-FePc-Peptids bewirkte eine schon mit freiem Auge deutlich sichtbare Farbvertiefung. In Abb. 5 ist dargestellt, wie steigende Konzentrationen von α-Benzoyl

L-histidin eine zunehmende Annäherung des Spektrums des reduzierten tr-FePc-Peptids an das des reduzierten Cytochroms c herbeiführen.

Katalytische Wirksamkeit des tr-FePc-Peptids.

Wie aus Abb. 6 hervorgeht, ist das tr-FePc-Peptid im Bernsteinsäureoxydase-System inaktiv; es erhöht die in Gegenwart von Rindsleberhomogenat sehr geringe, auf die Gegenwart von endogenem Cytochrom c

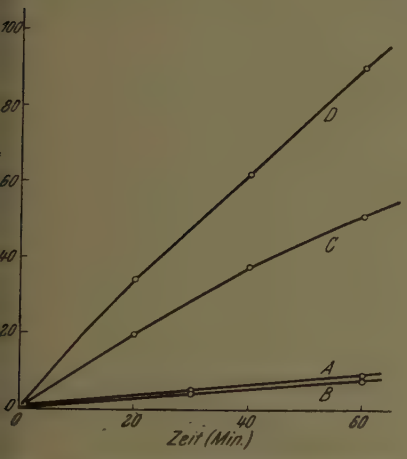


Abb. 6. Bestimmung der Cytochrom c-Aktivität im Bernsteinsäureoxydase-System. *A* und *B* zeigen die Sauerstoffaufnahme in Abwesenheit bzw. in Gegenwart ($4 \cdot 10^{-5}$ m) des tr-FePc-Peptids, *C* und *D* in Gegenwart von $2 \cdot 10^{-5}$ m bzw. $4 \cdot 10^{-5}$ m Cytochrom c. (0,1 m Phosphatpuffer pH 7,3; $4 \cdot 10^{-4}$ m $CaCl_2$, $4 \cdot 10^{-4}$ m $AlCl_3$; $3 \cdot 10^{-2}$ m Natriumsuccinat; 0,15 ccm 5%iges Leberhomogenat in einem Endvolumen von 2,50 ccm.)

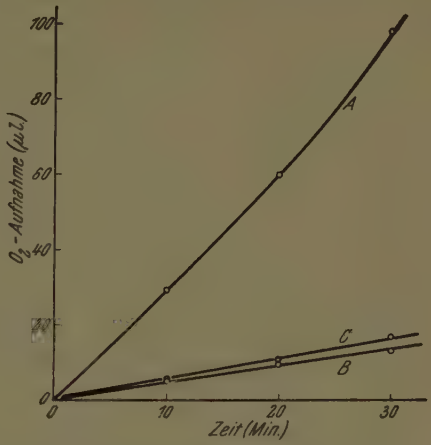


Abb. 7. Hemmung der Ascorbinsäure-Autoxydation durch Komplexon und durch Ovalbumin. *A*: Ascorbinsäure-Autoxydation; *B*: in Gegenwart von $6{,}7 \cdot 10^{-5}$ m Komplexon; *C*: in Gegenwart von 0,17 Gew.-% Ovalbumin. (0,1 m Phosphatpuffer pH 7,3; $8 \cdot 10^{-3}$ m Ascorbinsäure.)

zurückzuführende Sauerstoffaufnahme nicht, während zugesetztes Cytochrom c eine starke Wirksamkeit entfaltet.

Für eine Prüfung des tr-FePc-Peptids auf eine eventuelle katalytische Aktivität im Cytochromoxydase-System mit Ascorbinsäure als Substrat erwies es sich als notwendig, die in Lösung bei pH 7,3 bereits sehr starke, wohl durch Spuren von Schwermetallionen katalysierte Autoxydation der Ascorbinsäure zu unterdrücken. Abb. 7 zeigt, wie diese Autoxydation sowohl durch Komplexon III (Äthylendiamintetraessigsaures Na) als auch durch Zusatz von Proteinen, z. B. durch eine frisch bereitete Ovalbuminlösung, weitgehend unterbunden werden kann.

Die in Gegenwart von Ovalbumin sehr geringe Oxydation der Ascorbinsäure durch Luftsauerstoff wird in Anwesenheit von Leberhomogenat kräftig durch Cytochrom c, aber auch (in sogar noch höherem Maße)

durch das tr-FePc-Peptid katalysiert (Abb. 8). Diese katalytische Wirkung des tr-FePc-Peptids bedarf jedoch nicht der Mitwirkung des Cytochromoxydase-Systems (Abb. 9) und ist in Abwesenheit von Leberhomogenat noch ausgeprägter als in dessen Gegenwart. Im Gegensatz hierzu besitzt Cytochrom c ohne Zusatz des Cytochromoxydase-Systems keine oder (wie in Abb. 9) eine nur sehr geringfügige Aktivität, welche wohl einer Verunreinigung des Enzyms durch eine kleine Menge autoxydablen Cytochroms c zuzuschreiben ist. Die Fähigkeit, die Autoxydation der

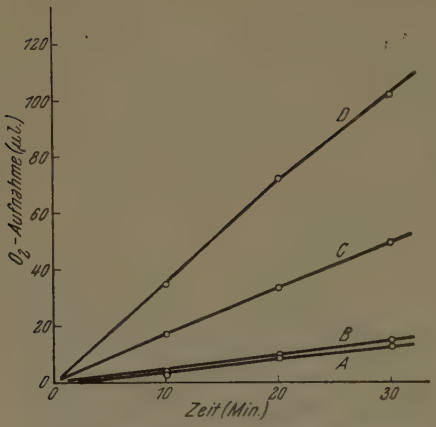


Abb. 8. Katalyse der Ascorbinsäure-Oxydation in Gegenwart von Leberhomogenat. *A*: Ascorbinsäure-Autoxydation; *B*: in Gegenwart von $4 \cdot 10^{-5}$ m $FeSO_4$; *C*: in Gegenwart von $4 \cdot 10^{-5}$ m Cytochrom c; *D*: in Gegenwart von $4 \cdot 10^{-5}$ m tr-FePc-Peptid. (0,1 m Phosphatpuffer pH 7,3; $8 \cdot 10^{-3}$ m Ascorbinsäure; 0,10 ccm wäßr. 5%iges Leberhomogenat und 0,20 ccm 2,5%ige Ovalbuminlösung in einem Endvolumen von 1,50 ccm.)

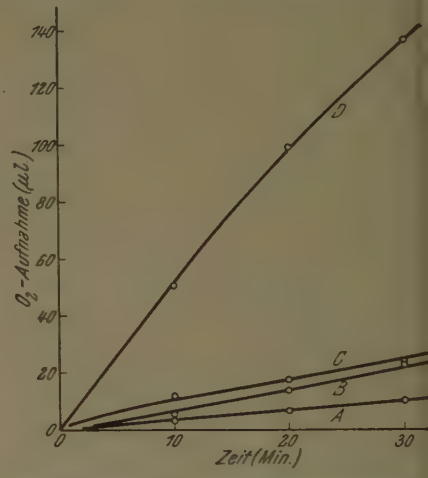


Abb. 9. Katalyse der Ascorbinsäureoxydation in Abwesenheit von Leberhomogenat. *A*: Ascorbinsäure-Autoxydation; *B*: in Gegenwart von $4 \cdot 10^{-5}$ m $FeSO_4$; *C*: in Gegenwart von $4 \cdot 10^{-5}$ m Cytochrom c; *D*: in Gegenwart von $4 \cdot 10^{-5}$ m tr-FePc-Peptid. (0,1 m Phosphatpuffer pH 7,3; $8 \cdot 10^{-3}$ m Ascorbinsäure; 0,33 Gew.-% Ovalbumin.)

Ascorbinsäure kräftig zu steigern, liegt im tr-FePc-Peptid selbst und nicht etwa in Eisenionen, die aus ihm frei werden könnten; denn selbst eine dem tr-FePc-Peptid äquimolekulare Menge Fe^{++} ist zu einer solchen katalytischen Wirkung nicht befähigt (Kurven B in den Abb. 8 und 9). Die Katalyse beruht vielmehr darauf, daß das reduzierte tr-FePc-Peptid, ungleich der reduzierten Form des nativen Cytochroms c, autoxydabel ist und daß das oxydierte tr-FePc-Peptid, gleich der oxydierten Form des Cytochroms c, durch Ascorbinsäure bei 38° leicht reduziert wird.

Das von *Tsou* im Hinblick auf seine spektroskopischen und katalytischen Eigenschaften sehr gründlich untersuchte „pepsin-modifizierte Cytochrom c“[4] verhielt sich unserem tr-FePc-Peptid insofern völlig

analog, als es ebenfalls die Autoxydation der Ascorbinsäure kräftig katalysierte, jedoch im natürlichen Succinoxydase- und Cytochromoxydase-System inaktiv war. In der Tat scheinen bisher noch alle Versuche einer Modifikation des Cytochroms c, durch welche dieses in einen autoxydablen Zustand gerät — sei es durch Einwirkung extremer pH-Bedingungen oder proteolytischer Enzyme —, zu einer gleichzeitigen Zerstörung seiner Aktivität im natürlichen Enzymsystem geführt zu haben.

Offenbar verändern alle versuchten Modifikationen einen für die katalytische Wirksamkeit des Cytochroms entscheidenden Bindungszustand des Eisenatoms der prosthetischen Gruppe, einen Bindungszustand, welcher allein imstande ist, das Eisen gegenüber der oxydierenden Wirkung molekularen Sauerstoffs abzuschirmen. Nach *Theorell* und *Åkeson*[23] ist das Porphyrin-Eisenatom in Cytochrom c mit zwei wahrscheinlich stickstoffhältigen Gruppen der Proteinkomponente, wohl Imidazolgruppen zweier Histidinreste, verknüpft. Im Proteinteil des Enzyms befinden sich diese Histidinreste vermutlich an Stellen, die für ihre Funktion als „häm-gebundene Gruppen" räumlich besonders günstig sind. Wir wissen nun, daß in Cytochrom c insgesamt drei Histidinreste vorkommen[23]. Einer von ihnen ist unmittelbar benachbart einem der beiden Halbcystinreste, welche die prosthetische Gruppe des Enzyms mit der Proteinkomponente verknüpfen, und scheint somit für eine Funktion als „häm-gebundene Gruppe" räumlich prädestiniert zu sein[1]. Dieser eine Histidinrest ist auch noch im tr-FePc-Peptid vorhanden. Wir versuchten nun, für die fehlende zweite „häm-gebundene Gruppe" Ersatz zu schaffen und dadurch das Eisenatom der prosthetischen Gruppe gegen Sauerstoff „abzuschirmen", indem wir zur Lösung des tr-FePc-Peptids Histidin zusetzten. Die nachteilige Tatsache, daß es bei einem solchen Zusatz in Lösung unmöglich ist, die Imidazolgruppen in räumliche Nähe des Eisens zu zwingen und dort festzuhalten, trachteten wir dadurch wettzumachen, daß wir das Histidin in großem Überschuß zufügten. Unter diesen Umständen erfährt nicht nur, wie oben beschrieben, das Spektrum des tr-FePc-Peptids eine Annäherung an das des Cytochroms c, sondern es tritt auch eine Abschwächung des autoxydablen Charakters des tr-FePc-Peptids ein, wie sich aus einer teilweisen Hemmung der durch dieser katalysierten Ascorbinsäure-Autoxydation kundtut. Allerdings wird Histidin selbst in Gegenwart von tr-FePc-Peptid und Ascorbinsäure unter Sauerstoffaufnahme abgebaut. Wir ersetzten darum Histidin durch das unter diesen Bedingungen beständigere α-Benzoyl-L-histidin und konnten bei dessen Verwendung eine bemerkenswerte, mit steigender

---

[23] *H. Theorell* und *Å. Åkeson*, J. Amer. Soc. **63**, 1804, 1812, 1818, 1820 (1941).

Konzentration zunehmende Hemmung des katalytischen Einflusses des tr-FePc-Peptids auf die Autoxydation der Ascorbinsäure nachweisen (Abb. 10). Diese teilweise Unterdrückung des autoxydablen Charakters des tr-FePc-Peptids in Gegenwart von α-Benzoyl-L-histidin ist jedoch *nicht* mit einem auch nur geringen Auftreten einer Cytochrom c-Wirksamkeit im natürlichen Succinoxydase-System verbunden.

Die Beeinflussung der katalytischen Wirksamkeit des tr-FePc-Peptids durch α-Benzoyl-L-histidin scheint ein verhältnismäßig spezifischer

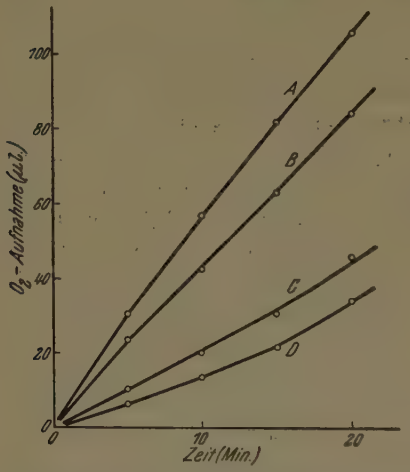


Abb. 10. Einfluß von α-Benzoyl-L-histidin auf die Katalyse der Ascorbinsäure-Autoxydation durch das tr-FePc-Peptid. *A*: Autoxydation der Ascorbinsäure, katalysiert durch das tr-FePc-Peptid; *B*, *C* und *D*: nach Zusatz von $4 \cdot 10^{-4}$, $4 \cdot 10^{-3}$ und $4 \cdot 10^{-2}$ m α-Benzoyl-L-histidin. (0,1 m Phosphatpuffer pH 7,3; $8 \cdot 10^{-3}$ m Ascorbinsäure; $1 \cdot 10^{-3}$ m Komplexon; $4 \cdot 10^{-5}$ m tr-FePc-Peptid.)

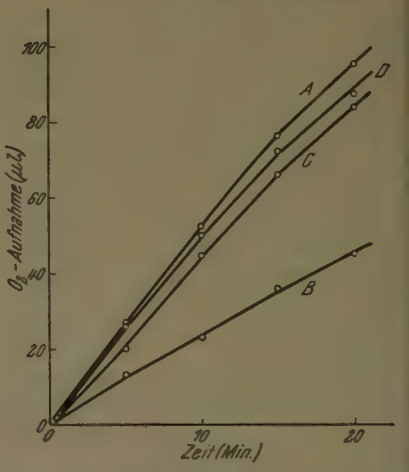


Abb. 11. Einfluß der α-Benzoyl-derivate von L-Histidin, L-Lysin und L-Arginin auf die Katalyse der Ascorbinsäure-Autoxydation durch das tr-FePc-Peptid. Autoxydation der Ascorbinsäure, katalysiert durch das tr-FePc-Peptid; ohne Zusatz (*A*) bzw. nach Zusatz einer 100fachen molaren Menge ($4 \cdot 10^{-3}$ m) von α-Benzoyl-L-histidin (*B*), α-Benzoyl-L-lysin (*C*), α-Benzoyl-L-arginin (*D*). (0,1 m Phosphatpuffer pH 7,3; $8 \cdot 10^{-3}$ m Ascorbinsäure; $1 \cdot 10^{-3}$ m Komplexon; $4 \cdot 10^{-5}$ m tr-FePc-Peptid.)

Effekt zu sein; wie Abb. 11 zeigt, ist die Wirkung der α-Benzoylderivate der beiden anderen natürlich vorkommenden basischen Aminosäuren, Lysin und Arginin, im Vergleich zu der des Benzoyl-histidins gering. Man kann in diesem Befund eine Bestätigung der Theorie sehen, daß in Cytochrom c die Imidazolgruppen von zwei Histidinresten der Eiweißkomponente als „häm-gebundene Gruppen" fungieren.

Die Aminostickstoff-, Schwefel- und Acetyl-Bestimmungen wurden von Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Instituts ausgeführt.

Für sein stets förderndes Interesse an dieser Arbeit sind wir dem Vorstand unseres Instituts, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, für das uns zur Verfügung gestellte Enzym Subtilisin den Herren Prof. *K. Linderstrøm-Lang* und *M. Ottesen* zu großem Dank verpflichtet.

Ein Teil unserer Untersuchungen wurde mit Mitteln ausgeführt, welche die *Rockefeller Foundation* dem II. Chemischen Laboratorium zugewendet hat. Wir danken hierfür wie auch für die große Hilfe, die einer von uns (H. T.) von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften aus den Erträgnissen der *Seegen*-Stiftung erhalten hat.

Über die papierchromatographische Trennung der monomeren Äthanolyseprodukte des Lignins.

I. Mitteilung.

Von

K. Kratzl und W. Schweers.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 25. Mai 1954.)

Um aus kleinen Mengen (3 bis 8 mg) Fichtenholz und aus anderem verholzten biologischen Material bzw. verschiedenen Ligninen (Nativlignin, Perjodatlignin, Salzsäurelignin, Lignin-sulfosäure, Alkalilignin usw.) definierte Phenylpropankörper nachweisen zu können, wurde eine papierchromatographische Trennungsmethode der monomeren Äthanolysenprodukte („*Hibbert*sche Bausteine") ausgearbeitet. Alle untersuchten Lignine ergaben bei der Äthanolyse die drei bekannten Phenyl-propankörper und Vanillin. Im Äthanolysat des Holzes wurde das Vorhandensein von α-Oxypropiovanillon wahrscheinlich gemacht. Eine Diskussion der Ergebnisse schließt sich an.

Bei der Konstitutionsaufklärung des Lignins spielte die von *H. Hibbert* und Mitarb. verwendete Äthanolyse eine wichtige Rolle. Es wurde dabei aus Holz durch milde chemische Einwirkung (Kochen mit 2- bis 3%iger absol. alkohol. Salzsäure) eine Reihe definierter monomolekularer Phenyl-propankörper erhalten. Die Konstitution dieser Körper steht in engem Zusammenhang mit der Ansicht von *P. Klason* und *K. Freudenberg*, daß Lignin ein Polymeres sei, das sich vom Coniferylalkokol bzw. dessen höheren Oxydationsstufen ableitet. Bei der Äthanolyse von dicotylen Angiospermen wurden von *H. Hibbert*[1, 2] neben den Äthanolyseprodukten

[1] *A. B. Cramer, M. J. Hunter* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 509 (1939). — *L. Brickman, W. L. Hawkins* und *H. Hibbert*, ibid. **62**, 214

mit Guajacylgruppierung (Gruppe A) auch die analogen Syringylderivate (Gruppe B) gefunden. Die hauptsächlich in den Monocotyledonen vorkommende p-Oxygruppierung wurde in Form der entsprechenden analogen Derivate, deren Kern nur durch die p-Oxygruppe substituiert ist, bisher *nicht* aufgefunden (Gruppe C).

Bei den von *H. Hibbert* isolierten Substanzen handelt es sich um Phenylpropankomponenten von folgendem Typus:

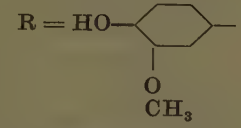
I. R—CO—CH(OC_2H_5)—CH_3 II. R—CO—CO—CH_3

III. R—CH_2—CO—CH_3 IV. R—CHO

(V. R—CO—CH(OH)—CH_3)

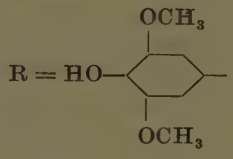
Im einzelnen fand *H. Hibbert*:

Gruppe A. (Gymnospermen)



I. α-Äthoxyypropiovanillon. II. Vanilloylacetyl. III. 1-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-2-propanon und IV. Vanillin*.

Gruppe B. (Dicotyle Angiospermen)



I. α-Äthoxypropiosyringon. II. Syringoylacetyl, III. 1-(4-Oxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-propanon und IV. Syringaaldehyd.

Außerdem wurden die Bausteine der Gruppe A aufgefunden.

Gruppe C. (Monocotyle Angiospermen) (bisher nicht aufgefunden).

I. α-Äthoxy-p-oxypropiophenon, II. p-Oxybenzoylacetyl, III. 1-(4-Oxyphenyl)-2-propanon, IV. p-Oxybenzaldehyd.

1940). — *L. Brickman, I. J. Pyle, J. L. McCarthy* und *H. Hibbert*, ibid. **61**, 368 (1939). — Siehe auch *F. E. Brauns*, The Chemistry of Lignin, S. 465 bis 479. New York: Academic Press. 1952.

[2] *M. Kulka, H. E. Fisher, S. B. Baker* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 39 (1944). — *A. S. MacInnes, E. West, J. L. McCarthy* und *H. Hibbert*, ibid. **62**, 2803 (1940).

* Da die Bezeichnung dieser Phenylpropankörper verschiedenartig erfolgen kann, wurde auch hier, wie von *F. E. Brauns*[3] vorgeschlagen, die von *H. Hibbert* eingeführte Bezeichnung belassen.

[3] *F. E. Brauns*, The Chemistry of Lignin, S. 467. New York: Academic Press. 1952.

In neuerer Zeit wurde auch aus Ligninen von Gymnospermen, wie von dicotylen Angiospermen durch Oxydation[4] neben Vanillin und Syringaaldehyd auch sehr kleine Mengen von p-Oxybenzaldehyd isoliert. Diese Lignine könnten daher auch in kleinen Mengen Bausteine der Gruppe C enthalten.

Die Körper vom Typ V der Gruppe A und B, α-Oxypropiovanillon und α-Oxypropiosyringon, wurden als solche bisher nicht isoliert, doch konnte *H. Hibbert*[5] diese durch Äthanolyse in I (A) bzw. I (B) überführen, und da die Äthoxygruppe im Lignin nicht vorhanden ist, kann I (A) bzw. I (B) bei der Äthanolyse aus V (A) bzw. V (B) entstanden sein. *H. Hibbert*[1] hat auch sehr plausible Vorstellungen entwickelt, wie diese Körper durch Umlagerung aus einem Vorläufer, der bisher noch nicht aufgefunden werden konnte (β-Oxyconiferylalkohol), entstanden sein dürften. Dieser Progenitor kann nach *E. Adler*[6] auch das schon lange vorher von *K. Freudenberg* diskutierte Guajacylglycerin bzw. dessen β-Guajacyläther sein. *E. Adler*[6] konnte die interessante Tatsache beobachten, daß dieses bei Äthanolyse die drei Phenylpropanderivate der Gruppe A (I, II, III) liefert. Die Körper I, II, III und V (A) stellen somit die wahrscheinlichen Umlagerungsprodukte eines bis jetzt noch hypothetischen Vorläufers (β-Oxyconiferylalkohol oder β-Guajacylglycerinäther) dar.

Sie werden aus Holz in Ausbeuten von etwa 10%, bezogen auf *Klason*-Lignin, isoliert. Da aber die Aufarbeitung und Trennung mühsam und zeitraubend ist[1] und große Substanzmengen (250 bis 1000 g) Holz notwendig sind, haben wir eine einfache, schnelle Methode ausgearbeitet, um Äthanolyseprodukte aus Holz und verschiedenen Ligninpräparaten sowie Modellsubstanzen zu isolieren und zunächst qualitativ zu bestimmen.

Obwohl die Produkte Artefakte darstellen und nur etwa 10% des Lignins ausmachen, sind sie doch für Lignin charakteristisch, denn erstens werden sie durch eine milde chemische Behandlung aus Holz isoliert, zweitens hat sie *H. Hibbert*[2, 7] in den verschiedensten verholzten Pflanzen aufgefunden und drittens stehen sie in engem Zusammenhang mit der biogenetischen Vorstufe des Lignins, dem Coniferylalkohol. Die Äthanolysierbarkeit des nativen Lignins (im Holzverband) ist somit eine charakteristische Reaktion. Da der Progenitor wahrscheinlich sehr empfindlich ist und kaum unverändert isolierbar sein dürfte, sollen,

[4] *R. H. J. Creighton, R. D. Gibbs* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 32 (1944). — *F. F. Nord* und *G. de Stevens*, Naturwiss. **39**, 479 (1952). — *B. Leopold* und Mitarb., Acta Chem. Scand. **6**, 38, 39, 311 (1952).

[5] *A. B. Cramer* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2205 (1939).

[6] *E. Adler* und *S. Yllner*, Svensk Papperstidn. **57**, 78 (1954).

[7] *E. West, A. S. MacInnes, J. L. McCarthy* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2556 (1939).

um einen Stoff als natives Lignin bzw. als diesem Lignin nahestehender Körper bezeichnen zu können, neben den üblichen Abbaureaktionen auch diese Äthanolyseprodukte zur Charakterisierung herangezogen werden[8].

Veränderungen, die an nativen Ligninen des Holzes durchgeführt werden, und die Seitenkettengruppierungen, die für die Gewinnung der Äthanolyseprodukte notwendig sind, grundlegend ändern, müssen sich in der Äthanolysierbarkeit der Lignine auswirken.

Unseres Wissens wurden aus isolierten Ligninen bisher nur aus Salzsäurelignin monomere Produkte von *E. Hägglund* und *H. Richtzenhain*[9] erhalten und von *H. Richtzenhain*[8] daraus I (A) isoliert. Insbesondere erscheint das bei technischen Ligninen (Säureligninen, Ligninsulfosäuren, Alkalilignin usw.), aber auch bei Kunstligninen (z. B. *K. Freudenbergs* DHP, radioaktive Inplantationslignine usw.) wichtig.

Auch aus diesen Gründen haben wir eine papierchromatographische Trennungsmethode zunächst für Äthanolyseprodukte des Weichholzlignins (Fichte) ausgearbeitet und dehnen unsere Versuche auf Hartholzlignine und Lignine einjähriger Pflanzen aus. Da wir bei unseren weiteren Versuchen, die namentlich die Aufarbeitung biologischen Materials (radioaktive „Lignine" aus pflanzlichem Material) beinhalten, nur sehr kleine Mengen zur Verfügung haben, sind die Ausgangsmengen des Holzes bis auf *10 mg* reduziert worden, wobei auch eine Menge von *3 bis 5 mg erreichbar ist.* Wir haben auch einige Ligninpräparate, die bisher noch nicht untersucht wurden, äthanolysiert. Die Resultate sind in Abb. 1 und Tabelle 1 wiedergegeben.

Nachdem die Trennung der synthetischen Körper und des „distillable oil" gelang, wurden bei allen Ligninpräparaten die *Hibbert*schen Bausteine und das Vanillin nachgewiesen. Somit wurde für Salzsäurelignin *(Willstätter)* die Auffindung des α-Äthoxypropiovanillons durch *H. Richtzenhain*[8] bestätigt. Daneben konnten aber auch die zwei anderen „Bausteine" [II (A), III (A)] sowie Vanillin IV (A) nachgewiesen werden.

Die durch milde chemische Einwirkung gewonnenen Lignine nach *F. E. Brauns*[10] und *C. B. Purves*[11] gaben alle Äthanolyseprodukte, wobei in Übereinstimmung mit *H. Hibbert*[1], wie bei Holz, das Hauptprodukt I (A) war.

Die drei Lignine haben also durch die Isolierungsmethoden in der für die Äthanolyse verantwortlichen Seitenkettengruppierung gegenüber den nativen Ligninen keine so wesentliche Veränderung erfahren, daß

---

[8] *K. Kratzl*, Holz als Roh- u. Werkstoff **11**, 270 (1953).
[9] *E. Hägglund* und *H. Richtzenhain*, Tappi **35**, 281 (1952).
[10] *F. E. Brauns*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2130 (1939).
[11] *P. F. Ritchie* und *C. B. Purves*, Pulp Paper Mag. Can. **48**, 74 (1947). — *W. J. Wald*, *P. F. Ritchie* und *C. B. Purves*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1371 (1947).

nicht alle bekannten Äthanolyseprodukte nachgewiesen werden konnten. Die Mengen sind größenordnungsmäßig den aus Holz erhältlichen ähnlich. (Über die quantitative Seite der Auftrennung sind Arbeiten im Gange.) Damit scheinen auch diese Präparate dem nativen Lignin recht nahe zu stehen, wie schon *F. E. Brauns* und *C. B. Purves* aus an diesen Ligninen unternommenen Versuchen feststellten.

Am bemerkenswertesten ist die Tatsache, daß auch aus technischen Ligninen, wie aus *Ligninsulfosäuren*, die durch Chinolinfällung und

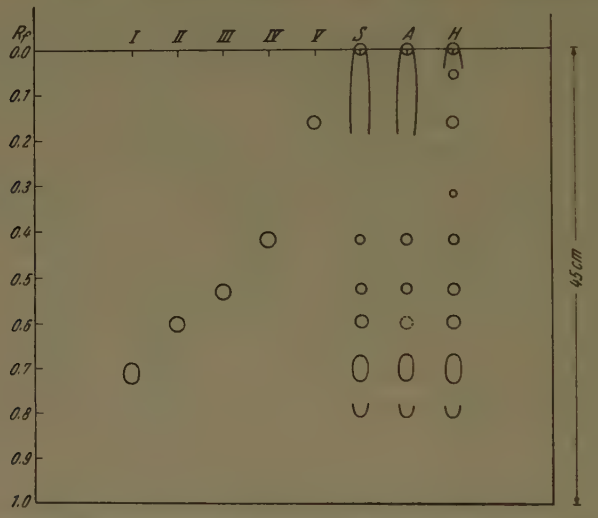


Abb. 1. Papierchromatogramm von *S* = Chinolingefällte Ligninsulfosäure, *A* = Alkalilignin, *H* = Fichtenholz.

Dialyse aus einer technischen Sulfitablauge gewonnen wurden, Äthanolysate erhalten wurden, in denen alle *drei Abbauprodukte und Vanillin* nachgewiesen werden konnten. Entweder stammen diese aus nicht sulfitierten Seitenketten, die durch die Äthanolyse erfaßt werden, oder die Sulfitierung der Seitenketten des Lignins ändert kaum etwas an der nachfolgenden Äthanolysierbarkeit. Durch den Nachweis von I (A) kann für den Eintritt von neuen Methoxylgruppen in methanolysierte Ligninsulfosäuren, die *H. Hibbert* und Mitarbeiter[12] sowie *C. Kullgren*[13] beobachteten, eine bessere Erklärung gefunden werden; in ähnlicher Weise konnte der Eintritt von Methoxyl, zumindest teilweise, bei Nativlignin[13] und bei Salzsäurelignin[14] erklärt werden.

[12] *E. G. King, F. E. Brauns* und *H. Hibbert*, Canad. J. Res. **13** B, 88 (1935).

[13] *C. Kullgren*, Svensk. Kem. Tidskr. **44**, 15 (1932); **49**, 65 (1937).

[14] *E. Hägglund* und *H. Urban*, Cellulosechem. **9**, 49 (1928).

Tabelle 1.

Material	Menge (mg)	mm^3 alkoh. Lösung am Start	Ergebnisse der Trennungen				Unbekannte Körper bei R_f			
			I (A)	II (A)	III (A)	IV (A)	0,80	0,32	0,16	0,04
Äthanolyseöl	0,09 mg am Start	—	+++	++	++	++	++	+	+	+
Fichtenholz	100	30	+++	++	++	++	++	+	+	+
Fichtenholz (H)*	10	300	+++	++	++	++	++	+	+	+
Nativlignin**	30	30	+++	++	++	++	++	?	?	?
Perjodatlignin**	30	30	+++	++	++	++	++	?	?	?
Salzsäurelignin	30	30	+++	++	++	++	++	?	?	?
Ligninsulfosäure (S)*	100	30	+++	++	++	++	++	?	?	?
Alkalilignin (A)*	30	30	+++	+	++	++	++	?	?	?
Faserplatte	100	30	+++	++	++	++	++	?	?	?
Coniferin	30	30	—	—	—	—	—	—	—	—
Propiovanillon-α-sulfosaur. Na	100	30	—	—	—	—	—	—	—	—

Bemerkungen:

Zu Spalte 2: Hier sind die zur Äthanolyse angesetzten Mengen angegeben.

Zu Spalte 3: Zur Untersuchung wurde jeweils die Lösung der gesamten wasserlöslichen Äthanolyseanteile in 1 ml Alkohol verwendet, wovon der in dieser Spalte angegebene Teil am Start aufgetragen wurde.

* (H), (S), (A) siehe auch auf Abb. 1.

** Herrn Prof. *F. E. Brauns* und Herrn Prof. *C. B. Purves* danken wir für die Überlassung der Präparate.

Versuche über die Äthanolysierbarkeit von Phenylpropansulfosäuren als Modellsubstanzen wurden von *A. v. Wacek* und Mitarbeiter[15] durchgeführt. In dieser Arbeit wurde die Propioguajacon-α-sulfosäure untersucht (Tabelle 1). Dabei ergab sich, daß die Sulfogruppe nicht durch den Alkoxyl- oder Hydroxylrest ersetzt wurde. Eine solche Gruppierung ist auch nach Versuchen mit *H. Däubner*[16] in der Ligninsulfosäure nicht anzunehmen, da sich das α-Oxypropiovanillon nicht sulfitieren läßt. Alkalische Vorbehandlung des Holzes, wie es bei der Herstellung einer Faserplatte nach dem *Novak*-Verfahren[17] geschieht, ändert an der Äthanolysierbarkeit nur wenig.

Weiters erhielten wir auch aus rohen Alkaliligninen die Abbauprodukte; somit hat auch die robuste Alkalikochung des Holzes dessen Äthanolysierbarkeit nicht verhindert.

Die Seitenkettengruppierung des Coniferylalkohols ergab, wie zu erwarten, keines der Äthanolyseprodukte. Ist doch die Zimtalkoholgruppierung eine niedere Oxydationsstufe, und die Äthanolyse erfolgt unter anaeroben Bedingungen. Eine Entglucosidierung des Coniferins bei der Äthanolyse konnte nachgewiesen werden.

Bei Holz sowie beim Nativlignin wurden auch einige Flecken mit niedrigen R_f-Werten erhalten, während diese bei den Ligninpräparaten wegen Schwanzbildung unsicher sind.

Außerdem wurde bei Holz und allen Ligninpräparaten ein Fleck mit hohem R_f-Wert (0,8) festgestellt (siehe exper. Teil). Die Substanz mit dem R_f-Wert 0,16 stimmt im R_f-Wert mit dem α-Oxypropiovanillon [V (A)] überein, doch werden zur Identifizierung weitere Versuche unternommen.

Für analoge Körper der Gruppe C wurden vereinfachte Synthesen und Trennungen ausgearbeitet, die in den folgenden Mitteilungen dieser Reihe beschrieben werden.

Experimenteller Teil.

Als Vergleich wurden I (A) bis III (A) und V (A) nach den Vorschriften von *H. Hibbert*[1] hergestellt und jede Substanz bis zur papierchromatographischen Reinheit gebracht[18], was bei α-Athoxypropiovanillon schwierig war, da es bei längerer Aufbewahrung Zersetzung erleidet und einen zweiten Fleck mit einem höheren R_f-Wert (0,8) liefert, der auch später aus den Hölzern und Ligninen erhalten wurde (siehe Tabelle 1).

Als wandernde Phase für die Trennung eignet sich am besten die organische Schicht einer Mischung aus Wasser-Benzin (Sdp. 100 bis 110°)-Chloroform-

[15] *A. v. Wacek* und *K. Kratzl*, Cellulosechem. **20**, 110 (1942).

[16] *K. Kratzl* und *H. Däubner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 519 (1944).

[17] *A. Novak* und *M. Drach*, Intern. Holzmarkt, Mitt. d. Österr. Ges. f. Holzforschung **4**, 12 (1949).

[18] Einzelheiten in der Dissertation *W. Schweers*, Universität Wien (1955).

Methanol im Verhältnis 5 : 7 : 2 : 1. Andere Mischungen, wie Butanol-Eisessig-Wasser, Benzin-Wasser und Benzin-Benzol-Wasser waren weniger geeignet.

Es wurde sowohl aufsteigend wie absteigend, was sich besser bewährte, gearbeitet. Als Anfärbemethoden wurden versucht: Kupplung mit diazotierter Sulfanilsäure[19], mit bis-diazotiertem Benzidin[20] und mit diazotiertem p-Nitranilin[21]. Für Phenole der Gruppe A sind diese Methoden mit Ausnahme von II (A), welches nur einen sehr schwachen Fleck gab, verwendbar, doch versagten diese Methoden bei Gruppe B.

Für beide Gruppen allein und im Gemisch, wie für Phenole allgemein, erwies sich die Anfärbung mit *Denis*-Reagens[22] sehr brauchbar.

Es entstehen beim Besprühen mit diesem Reagens und nachfolgender Behandlung mit Ammoniak graublaue Flecken auf schwach grau gefärbtem Hintergrund. Die Diketone II (A) und (B) zeigen einen gelblichen Fleck, der nach einiger Zeit ebenfalls blau wird. Die Anfärbung ist nicht sehr beständig; nach einigen Stunden am Tageslicht wird auch der Hintergrund blau.

Nach dem absteigenden Verfahren arbeitend, erhielten wir bei 20 ± 1° C und Verwendung von Papier S. & S. 2043 b die Tabelle 2 wiedergegebenen R_f-Werte.

Tabelle 2.

Substanz	R_f-Wert	Farbe beim Entwickeln
I (A) α-Äthoxypropiovanillon	0,71	graublau
II (A) Vanilloylacetyl	0,60	gelb, wird blau
III (A) 1-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-2-propanon	0,53	blau
IV (A) Vanillin	0,42	graublau
V (A) α-Oxypropiovanillon	0,16	graublau

Nachdem die Auftrennung der fünf Substanzen gelang, wurde zunächst nach dem Verfahren von *H. Hibbert*[1] die „distillable oils", sowohl der wasserlöslichen als auch der wasserunlöslichen Äthanolyseprodukte aus 250 g Fichtenholz gewonnen, im Hochvak. destilliert und wie bei den Reinsubstanzen beschrieben chromatographiert. Es fand eine gute Auftrennung statt (vgl. Zeile 1 der Tabelle 1).

Für die Äthanolyse und Papierchromatographie kleiner Substanzmengen hat sich folgende Vorschrift bewährt:

A. Äthanolyse kleiner Lignin- und Holzmengen.

In einem Einschlußrohr von zirka 4 ml Volum. wurde das zu äthanolysierende Material in den in Tabelle 1 (siehe vorne) angegebenen Mengen jeweils mit 1 ml 3%iger (gew.) absol. alkohol. Salzsäure auf einer Temp. von 90 bis 100° 48 Stdn. gehalten. Nach Erkalten wurde vom Bodenkörper

[19] *F. Cramer*, Papierchromatographie, 2. Aufl., S. 89. Verlag Chemie. 1953.

[20] *G. Lindstedt*, Acta Chem. Scand. 4, 448 (1950).

[21] *R. Giller* und *S. Hilpert*, Angew. Chem. 46, 362 (1933).

[22] Herrn Dipl.-Chem. *St. Hölzel* (Österr. Stickstoffwerke A. G.) danken wir für den Hinweis.

dekantiert, dieser mit 1 ml Alkohol aufgeschlämmt und nochmals dekantiert. Zu den vereinigten alkoholischen Phasen wurden 7 ml dest. Wasser gegeben; dann wurde vom ausgefallenen Äthanollignin filtriert, mit 2 ml dest. Wasser nachgewaschen und die vereinigten wäßr. Phasen 12 Stdn. mit Äther extrahiert. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft, der verbleibende ölige Rückstand mit Alkohol zu einem Volum von 1 ml aufgenommen und die so erhaltene Lösung nach Filtrieren für die papierchromatographischen Untersuchungen verwendet.

B. Papierchromatographie.

1. Papierchromatographie der „Hibbertschen Bausteine" und des Vanillins. Auf Papier S. & S. 2043 b wurden am Start je 3,7 mm³ einer 0,5%igen alkohol. Lösung der Substanzen aufgetragen, was einer Menge von 18,5 γ entspricht. Es wurde bei 20 $\pm$ 1° nach dem absteigenden Verfahren chromatographiert. Als wandernde Phase diente das oben angegebene Lösungsmittelgemisch. Nach Durchlaufen einer Wanderungsstrecke von 45 cm in zirka 12 Stdn. wurde das Chromatogramm an der Luft bei Zimmertemp. getrocknet, mit *Denis*-Reagens besprüht und dann einer Ammoniakatmosphäre ausgesetzt. R_f-Werte und Entwicklungsfarben der Substanzen sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

3. Papierchromatographie der Äthanolyseprodukte (Holz und Lignine). Zur Auftrennung des *Hibbert*schen wasserlöslichen „distillable oil" aus Fichtenholz wurde eine 2,5%ige alkohol. Lösung, sowohl des destillierten, wie auch des undestillierten Öles hergestellt. Von jeder dieser Lösungen wurden am Start auf Papier S. & S. 2043 b 3,7 mm³ aufgetragen, was einer Menge von zirka 93 γ entspricht. Es wurde wie bei den Modellsubstanzen beschrieben chromatographiert und entwickelt.

Beide Lösungen zeigten gleichartige Chromatogramme.

Bei der Papierchromatographie der Äthanolyseprodukte kleiner Holz- und Ligninmengen wurden am Start jeweils die in Tabelle 1 wiedergegebenen Mengen der alkohol. Lösung aufgetragen. Das entspricht unter der Voraussetzung, daß aus den untersuchten Ligninen 10% und aus der Ligninsulfosäure, wie aus dem Holz und aus der Faserplatte 3% an wasserlöslichen Äthanolyseprodukten erhalten werden, jeweils einer Menge von zirka 100 γ.

Die verwendeten Ligninpräparate zeigten folgende Methoxylwerte: Äthanolyseöl 21,3%[23], Nativlignin 14,8%, Perjodatlignin 11,5%, Salzsäurelignin 15,5%, Ligninsulfosäure 11,8% (Schwefel 5%, Asche 10,5%) und Alkalilignin 9,5% (Asche 7%).

Die Österreichische Gesellschaft für Holzforschung stellte für diese Arbeit Mittel zur Verfügung, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei.

[23] Gesamtalkoxyl berechnet als Methoxyl.

Zur Kenntnis der Alkaloide aus Vinca minor L.

Von

M. Pailer und **L. Belohlav.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 26. Mai 1954.)

Aus Vinca minor L. wurde neben Vincamin das neue Alkaloid Isovincamin isoliert. Beide isomeren Alkaloide werden physikalisch charakterisiert.

Das in unseren Gegenden häufig anzutreffende Immergrün, *Vinca minor* L. (im Handel unter der Bezeichnung *Herba vincae pervincae* erhältlich), erschien uns aus mehrfachen Gründen einer chemischen Untersuchung auf Alkaloidbestandteile wert. So wird die Droge nicht selten in der Volksmedizin verwendet, und die Beschaffung des Rohmaterials bietet keine besonderen Schwierigkeiten. Überdies war es bereits *Orechoff*[1] gelungen, aus einer kaukasischen Vincaart *(Vinca pubescens)* ein blutdrucksenkendes Alkaloid zu isolieren.

Eine kürzlich erschienene Arbeit von *E. Schlittler* und *A. Furlenmeier*[2], in der die Isolierung und Charakterisierung eines Alkaloids aus *Vinca minor* beschrieben wird, veranlaßt uns, die vorläufigen Ergebnisse unserer seit einiger Zeit laufenden Untersuchungen auf diesem Gebiete mitzuteilen. Dies erscheint uns deshalb notwendig, weil die von uns durchgeführte Alkaloidisolierung und -reinigung von der der Schweizer Autoren verschieden ist, und weil es uns außerdem gelang, neben dem von *Schlittler* und *Furlenmeier* charakterisierten Alkaloid, dem Vincamin, ein zweites, dazu isomeres zu erhalten.

Nach dem im experimentellen Teile beschriebenen Verfahren erhielten wir aus 15 kg trockenem Kraut 3,2 g einer kristallisierten Substanz,

[1] *A. Orechoff, H. Gurewitch* und *S. Norkina,* Arch. Pharmaz. **272**, 70 (1934).

[2] *E. Schlittler* und *A. Furlenmeier,* Helv. Chim. Acta **36**, 2017 (1953).

die sich bei näherer Untersuchung als uneinheitlich erwies. Durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation aus Aceton gelang die Reindarstellung

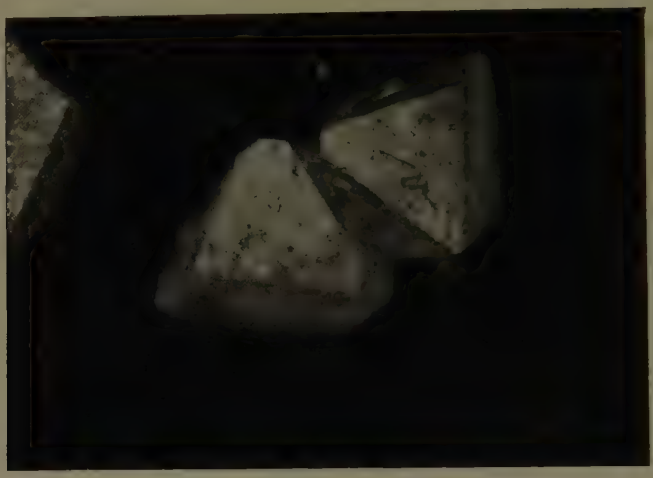


Abb. 1 a. Vincamin (aus Aceton) 62×.

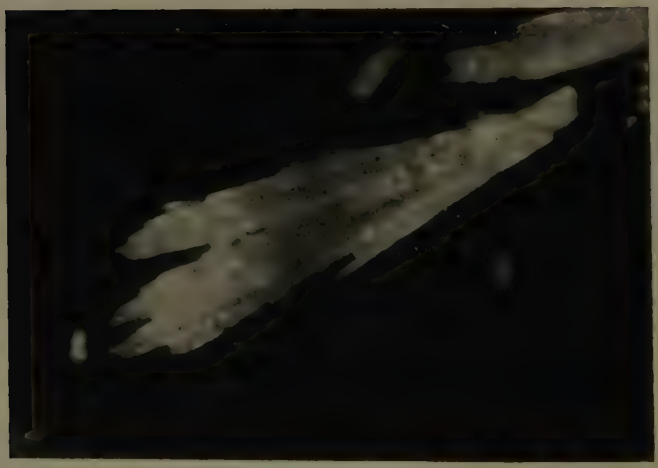


Abb. 1 b. Isovincamin (aus Aceton) 62×.

zweier Alkaloide, von denen das eine durch Vergleich mit Vincamin[3] als identisch mit diesem erkannt wurde. Das von uns daneben aufgefundene Alkaloid wurde Isovincamin benannt. Seine Identität mit einem

[3] Wir danken den Herren *E. Schlittler* und *A. Furlenmeier* für die Überlassung einer Vergleichsprobe.

der von *Orechoff* angeführten Vincaalkaloide kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Unser „Vincamin" zeigte in Übereinstimmung mit den von den Schweizer Autoren angeführten Daten einen Schmp. von 231 bis 232° (korr.), $\alpha_D^{15} = +39 \pm 2°$ (Pyridin) und die Bruttoformel $C_{21}H_{26}O_3N_2$ (eine Methoxylgruppe).

Isovincamin hat einen Schmp. von 218 bis 219° (korr.), $\alpha_D^{15} = +28 \pm 2°$ (Pyridin) und, wie Vincamin, die Bruttoformel $C_{21}H_{26}O_3N_2$ (eine Methoxylgruppe). Die häufig fächerartig angeordneten Spieße von Isovincamin (aus Aceton, Abb. 1b) unterscheiden sich auffallend von den pyramiden- und prismenartigen Formen des Vincamins (aus Aceton, Abb. 1a).

Die Tatsache der verschiedenen optischen Drehung, deutlicher, wenn auch geringer Unterschiede der UV- und UR-Spektren und das Auftreten beider Kristallformen aus der gleichen Lösung in den Mittelfraktionen der fraktionierten Kristallisation sprechen eindeutig für das Vorliegen isomerer Verbindungen.

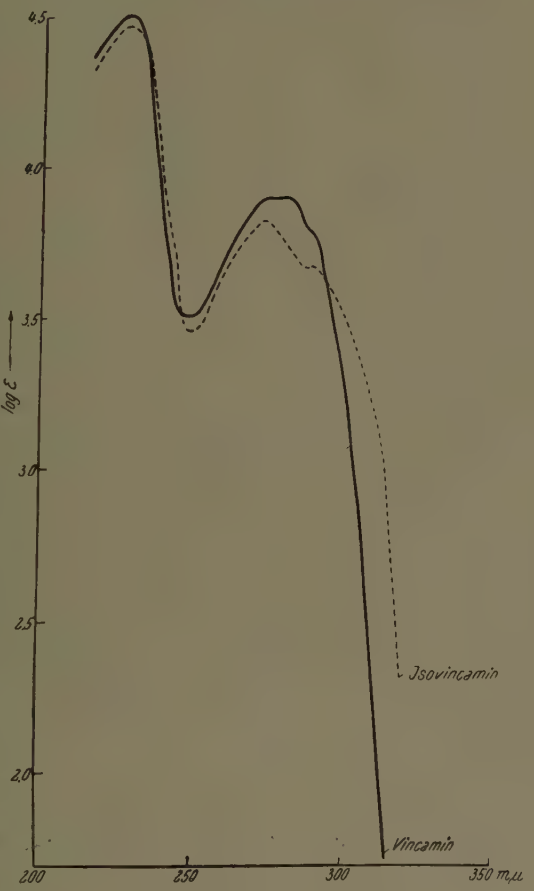


Abb. 2.

Die UV-Spektren beider Alkaloide (Abb. 2) zeigen den allgemeinen Habitus der Spektren von Indolalkaloiden. Vincamin weist ein Maximum bei 228 mμ und ein schwach ausgeprägtes, aber reproduzierbares Doppelmaximum bei 276 bzw. 280 mμ auf. Isovincamin zeigt das kurzwellige Maximum gleichfalls bei 228 mμ und zwei weitere bei 274 und 290 mμ.

Die UR-Spektren der beiden Alkaloide (Abb. 3 und 4) besitzen eine bemerkenswerte Ähnlichkeit. Als charakteristisch für Vincamin kann

die Bande bei 14,64 μ, für Isovincamin bei 12,19 μ gelten. Das Spektrum unseres aus Aceton umkristallisierten Vincaminpräparats ergab in Paraffinölemulsion zunächst nur eine sehr unvollkommene Übereinstim-

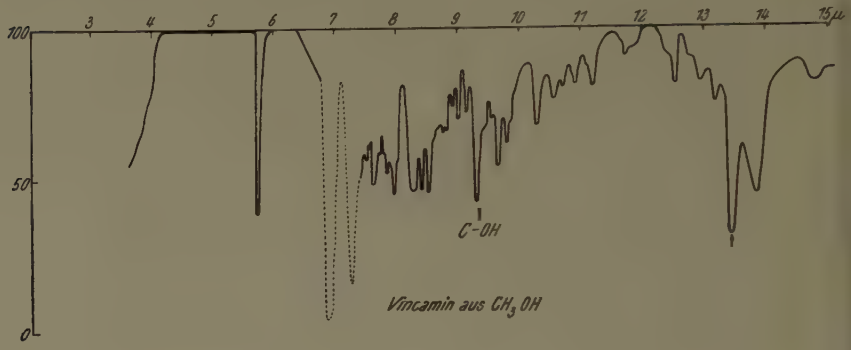


Abb. 3.

mung mit dem von *E. Schlittler* und *A. Furlenmeier* veröffentlichten Spektrum. Hierbei fiel vor allem auf, daß die Intensitätsverhältnisse der Banden bei 13,5 μ und 13,84 μ umgekehrt waren. Durch Umkristallisation des bereits analysen- und schmelzpunktreinen Produktes aus

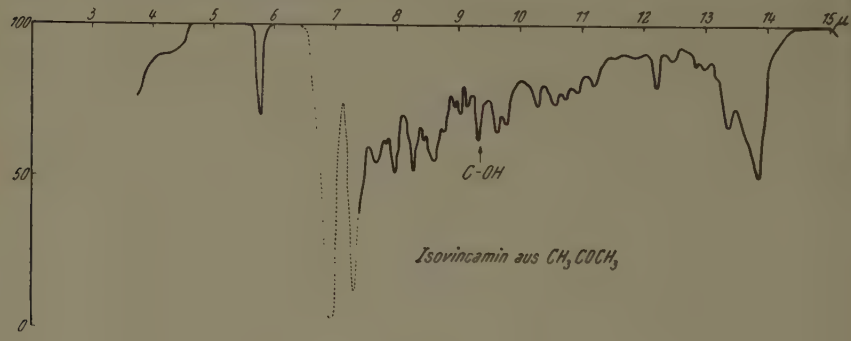


Abb. 4.

Methanol konnte überraschenderweise diese Diskrepanz eliminiert werden. Beide Alkaloide besitzen eine intensive Bande bei 5,71 μ, die auf einen gesättigten Ester deutet und eine ausgeprägte Bande bei 13,5 μ, die einem doppelt substituierten aromatischen System zugeordnet werden kann. Die gleichfalls beiden Alkaloiden eigene Bande bei 9,32 μ kann mit dem Vorliegen einer C—OH-Bindung in Übereinstimmung gebracht werden.

Experimenteller Teil.

15 kg trockene Blätter von *Herba vincae pervincae* wurden mit 3,2 l Ammoniak 1 : 1 gründlich durchfeuchtet und mit insgesamt 1700 l Benzol bis zum negativen Ausfall der Alkaloidprobe (nach *Mayer*) perkoliert. Eine Entfettung des Blattmaterials vor der Alkalisierung erwies sich als unzweckmäßig, da selbst bei der Extraktion mit tiefsiedendem Petroläther wesentliche Alkaloidmengen in Lösung gingen. Die benzolischen Extrakte wurden auf etwa 10 l eingeengt und anschließend mit 5% Schwefelsäure ausgeschüttelt. Hierbei wurden beträchtliche Mengen von Wachsen und Chlorophyll ausgefällt (nach dem Lufttrocknen 200 g), die durch Absaugen abgetrennt wurden. Die schwefelsaure Lösung wurde unter Kühlung vorsichtig stark ammoniakalisch gemacht und die resultierende Lösung unbeschadet der ausflockenden Alkaloide erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde sodann am Wasserbad, zuletzt im Vakuum, eingeengt und der amorphe Rückstand mehrmals mit Äther ausgekocht. Um auch die letzten Anteile an ätherlöslichen Basen zu gewinnen, wurde der von der Ätherlösung abgetrennte Rückstand noch 48 Stdn. im *Soxhlet*-Apparat mit Äther extrahiert. 13 g eines rötlichbraunen amorphen Pulvers blieben als ätherunlöslich zurück. Die rotbraun gefärbte ätherische Lösung wurde am Wasserbad eingedampft und der Rückstand mit wenig Aceton verrührt. Nach kurzem Reiben trat hierbei spontan Kristallisation ein. Nach dem Abnutschen und vorsichtigen Waschen mit Aceton hinterblieb ein hellgelbes Kristallmehl vom Trockengewicht 3,2 g.

Beim Einengen der acetonischen Mutterlaugen wurde ein tief rotbraun gefärbtes, viskoses Öl von stark terpenähnlichem Geruch erhalten.

Das Kristallgemenge wurde nun einer 5stufigen fraktionierten Kristallisation unterworfen, wobei das in Aceton beträchtlich schwerer lösliche Vincamin leicht rein erhalten werden konnte, während das sich in den Mutterlaugen anreichernde Isovincamin erst nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton konstanten Schmp. zeigte. Zur Analyse wurden beide Präparate bei 100°/0,01 mm in der Trockenpistole über Silikagel getrocknet.

Vincamin: $C_{21}H_{26}O_3N_2$. Ber. C 71,15, H 7,40, N 7,91, CH_3O 8,75.
Gef. C 71,00, H 7,40, N 7,89, CH_3O 8,58.
$[\alpha]_D^{15}$: + 39 ± 2°.

Isovincamin: $C_{21}H_{26}O_3N_2$. Ber. C 71,15, H 7,40, N 7,91, CH_3O 8,75.
Gef. C 71,21, H 7,60, N 7,63, CH_3O 8,94.
$[\alpha]_D^{15}$: + 28 ± 2°.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Für die Aufnahme der UR-Spektren möchten wir Herrn *F. Grass* vom I. Chemischen Institut der Universität Wien bestens danken.

Synthetische Polypeptide III[1].
Über das Poly-DL-C-Allylglycin und einige seiner Derivate.

XIII. Mitteilung über Peptide[2].

Von

K. Schlögl und **H. Fabitschowitz.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 10. Mai 1954.)

Polymerisation von DL-C-Allylglycin-N-carbonsäureanhydrid (III) lieferte ein Poly-Allylglycin (IV) vom mittleren Polymerisationsgrad n = 40. Durch Addition von H_2, HBr und Br_2 an die Doppelbindungen dieses Polypeptides konnten das Poly-Norvalin und seine Bromderivate erhalten werden. Letztere sind aber besser durch Polymerisation eines mittels Bromaddition an das Allylglycin-N-carbonsäureanhydrid erhaltenen bromierten Norvalin-N-carbonsäureanhydrides zugänglich.

Umsetzung des Poly-Bromnorvalins mit Ammoniak führte zu einem Polypeptid, dessen mögliche Struktur näher diskutiert wird, während Reaktion mit Na_2S und Na_2S_2 nur Polypeptide von wechselndem S-Gehalt ergab.

Einige Derivate des monomeren DL-C-Allylglycins (II), die im Zusammenhang mit den erwähnten Reaktionen von Interesse waren, werden beschrieben.

Das Prinzip, synthetische Polypeptide mit funktionellen Gruppen durch sekundäre Umwandlung aus vorgegebenen entsprechend substituierten Polypeptiden darzustellen, die wieder primär durch Polymerisation von α-Amino-N-carbonsäureanhydriden mit für die Darstellung und Polymerisation dieser Anhydride inerten Gruppen erhalten worden waren, hatte gute Dienste bei der Synthese von Derivaten des Poly

[1] II.: *K. Schlögl, F. Wessely* und *E. Wawersich*, Mh. Chem. 84, 705 (1953).

[2] XII. Mittlg.: *K. Schlögl, F. Wessely* und *E. Wawersich*, Mh. Chem. 85, 957 (1954).

Phenylalanins[3] und Poly-Tyrosins[1] geleistet. Für die weitere Anwendung dieses Prinzips schien uns die Darstellung eines Polypeptids einer ungesättigten Aminosäure geeignet, von dem dann durch Reaktionen an den Doppelbindungen des Polymeren Derivate zu erhoffen waren, die von mehreren Gesichtspunkten aus interessant erscheinen mußten.

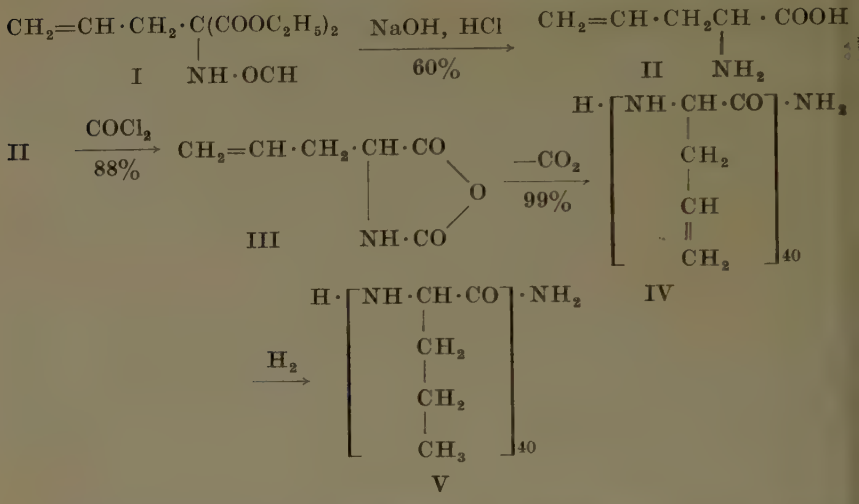
Zu diesem Zwecke wählten wir als monomere Verbindung das DL-C-Allylglycin (II) bzw. sein N-Carbonsäureanhydrid (III) und stellten dann ausgehend vom Poly-Allylglycin (IV) einige Derivate dar, die sich vom Poly-Norvalin ableiten.

Ein Poly-Allylglycin war zwar schon, wie uns erst nach Beginn unserer Arbeit zur Kenntnis gekommen war, von *Hurd* und *Bauer*[4] nach der von ihnen entwickelten Methode zur Darstellung von Polypeptiden über Hydroxamsäurederivate vom Malonestern[5] erhalten worden; Derivate des Polypeptides wurden jedoch keine beschrieben. Das Polypeptid konnten *Hurd* und *Bauer*, ausgehend vom Natriumsalz des Allyl-malonhalbesters, das wiederum in 62%iger Ausbeute aus Allylmalonester erhältlich ist, über 4 Stufen in einer Gesamtausbeute von 51% d. Th. gewinnen, während wir, ausgehend vom Allyl-formylaminomalonester (I), der zu 70% aus Formylaminomalonester erhalten worden war, in 3 Stufen das Poly-Allylglycin in einer Totalausbeute von 53% darstellten. Es scheint also der von uns gewählte Weg trotz der Feststellung von *Hurd* und *Bauer*[4]: "to make this polypeptide by the alternative *Leuchs*-method would involve much lower yields" der Darstellung über die Hydroxamsäure zumindest ebenbürtig, wenn nicht überlegen zu sein.

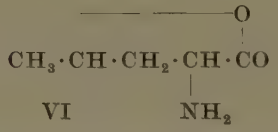
Das als Ausgangsmaterial benötigte Allylglycin (II), das bereits *Sörensen*[6] aus dem Allyl-phthalimidomalonester erhalten hatte, ließ sich aus dem Allyl-formylaminomalonester (I) glatt gewinnen. Das entsprechende N-Carbonsäureanhydrid (III) konnte aus dem N-Cbzo-Allylglycin mit PCl_5, besser aber noch aus Allylglycin mit Phosgen in absol. Tetrahydrofuran in guter Ausbeute kristallisiert erhalten werden. Polymerisation in Nitrobenzol unter Verwendung von Ammoniak als Startsubstanz lieferte schließlich in theoret. Ausbeute das gewünschte Polypeptid (IV) als fast farbloses Pulver, das von den wichtigsten Lösungsmitteln nur in wasserfreier Ameisensäure hinreichend löslich war. Aminostickstoffbestimmung in der von *G. Kainz* modifizierten[7], zur Bestimmung von unlöslichen Polypeptiden überaus geeigneten Form ergab als mittleres Molgewicht 3900 und damit einen mittleren Polymerisationsgrad von $n = 40$.

---

[3] *K. Schlögl, F. Wessely* und *G. Korger*, Mh. Chem. **83**, 845 (1952).
[4] *C. D. Hurd* und *L. Bauer*, J. Org. Chem. **18**, 1440 (1953).
[5] *C. D. Hurd, C. M. Buess* und *L. Bauer*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2409, 3387 (1951).
[6] *S. P. L. Sörensen*, C. r. trav. lab. Carlsberg **6**, 137 (1905); Chem. Zbl. **1905 II**, 400.
[7] *G. Kainz*, Mikrochim. Acta [Wien] **1953**, 349.



Das Poly-Allylglycin (IV) gibt bei der Hydrolyse mit HCl, wie schon *Hurd* und *Bauer*[4] feststellten, als einzig identifizierbare Substanz nur das Lakton (VI) des γ-Oxy-norvalins, das als Hydrochlorid bzw. Phenylisocyanatderivat gefaßt werden kann (siehe unten). Im Papierchromatogramm des Rohhydrolysats sowie eines auf gleiche Weise (konz. HCl, 5 Stdn. 140°) behandelten Allylglycins lagen immer nur verwaschene Streifen vor.



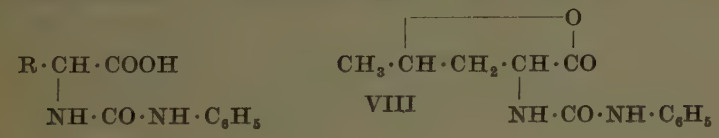
Als Vergleichssubstanzen für die Charakterisierung der aus dem Hydrolysat bzw. aus dem HCl-behandelten Allylglycin zu erwartenden Verbindungen benötigten wir die Phenylisocyanatderivate (VII, VIII und IX) des Allylglycins, des entsprechenden γ-Laktons (VI) und des γ-Oxy-norvalins. Allylglycin ließ sich ohne weiteres mit Phenylisocyanat zur Phenylureidoverbindung (VII) umsetzen. Das Lakton (VI) konnte am besten nach *Fischer* und *Leuchs*[8] aus dem γ-Oxy-norvalin erhalten werden, das wir in Modifikation der erwähnten Vorschrift[8] (siehe exp. Teil) darstellten. Aus dem Allylglycin selbst läßt sich das Lakton nur schlecht gewinnen, da der Ringschluß bei Säureeinwirkung nur relativ träge erfolgt[9]. So war erst nach 5stünd. Erhitzen mit konz. HCl auf 140° — wie oben erwähnt — ein größerer Anteil in das Lakton (VI) umgewan

[8] *E. Fischer* und *H. Leuchs*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 3787 (1902).

[9] *H. L. Goering*, *S. J. Cristol* und *K. Dittmer*, J. Amer. Chem. Soc. **70** 3310 (1948). — *J. Fillman* und *N. Albertson*, ebenda **70**, 171 (1948).

delt worden. Allylglycin konnte ferner durch Veresterung mit HCl in absol. Äthanol glatt in den Äthylester übergeführt werden, den wir als Pikrat und Phenylisocyanatderivat charakterisierten. Letzteres lieferte beim Verseifen ein mit VII identisches Produkt, das nach der katalytischen Hydrierung und Behandlung mit HCl sich als mit dem Phenylhydantoinderivat des Norvalins (3-Phenyl-5-n-propyl-hydantoin) identisch erwies.

Bei der Synthese der Phenylisocyanatverbindung aus dem Chlorhydrat von VI hatten *Hurd* und *Bauer*[4] im Gegensatz zu *Fischer* und *Leuchs*[8] das Derivat (IX) des γ-Oxy-norvalins erhalten, das sie durch Analyse und UR-Spektrum als IX charakterisierten. Wir konnten diese Angaben bei Einhalten der Versuchsbedingungen (2stünd. Stehen mit NaOH) bestätigen. Anderseits konnten wir aber auch das Phenylisocyanatderivat (VIII) des Laktons (VI) bei der Umsetzung von VI in sodaalkalischer Lösung, bei der im Gegensatz zur Laugebehandlung noch keine Öffnung des Laktonringes erfolgt, gewinnen, das sich nach seinen Eigenschaften und nach Analyse mit der von *Fischer* und *Leuchs*[8] beschriebenen Verbindung als identisch erwies. Bei den meisten der hier vorliegenden Verbindungen ist durch das Auftreten von 2 asymmetrischen C-Atomen mit der Bildung von 2 Racematen zu rechnen, was sich auch in der Unschärfe einzelner Schmelzpunkte äußerte. Wir haben uns aber mit der Trennung und Reindarstellung der verschiedenen opt. Formen nicht näher befaßt.



VII: $R = CH_2{=}CH{\cdot}CH_2$-

IX: $R = CH_3{\cdot}CHOH{\cdot}CH_2$-

Durch die mangelnde Löslichkeit des Poly-Allylglycins (IV) schienen weitere Umsetzungen einigermaßen eingeschränkt, doch gelang es z. B. glatt, durch katalytische Hydrierung in wasserfreier Ameisensäure mit Platinoxyd als Katalysator zu einem Poly-Norvalin (V) zu gelangen. Da aber die katalytische Zersetzung von Ameisensäure durch Edelmetallkatalysatoren[10] anfänglich befürchten ließ, daß die Hydrierung in Ameisensäure auf Schwierigkeiten stoßen würde, hydrierten wir als Vergleichssubstanz das Allylglycin (II) selbst, das glatt unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff in Norvalin überging.

Da ferner die Möglichkeit einer Sprengung von Peptidketten im Poly-Allylglycin (IV) durch die längere Einwirkung von Ameisensäure bestand, wurde IV in Ameisensäure bei Zimmertemp. gelöst und in nach ver-

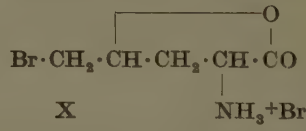
[10] Siehe z. B.: *N. Zelinsky* und *N. Glinka*, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 3305 (1911).

schiedenen Zeiten (1, 24 und 48 Stdn.) entnommenen Proben der Amino-stickstoffgehalt bestimmt[7]. Dieser hatte aber nicht zugenommen, sondern war von 0,36 auf 0,29 bzw. 0,20% gesunken, was durch partielle Formylierung von Aminogruppen erklärt werden kann.

Das erwähnte Poly-Norvalin (V) stellt ein durch hartnäckig anhaftenden Katalysator dunkelgrau gefärbtes Pulver dar, das nach Hydrolyse ausschließlich Norvalin lieferte, welches papierchromatographisch und in Form des Phenyl-hydantoinderivats[11] identifiziert wurde.

Weitere Möglichkeiten, vom Poly-Allylglycin zu Derivaten des Poly-Norvalins zu gelangen, waren durch Additionsreaktionen an den C=C-Doppelbindungen von IV gegeben. Hierfür kamen in erster Linie Halogenwasserstoff und Halogen in Frage und wir wählten HBr und Br_2, um dadurch Poly-Brompeptide zu erhalten, die weiteren Austauschreaktionen zugänglich sein mußten.

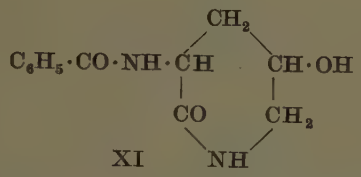
Im Modellversuch wurde Allylglycin (II) in wasserfreier Ameisensäure mit HBr bzw. Br_2 behandelt und ergab im ersten Falle nur das Hydrobromid von II. Bei der Umsetzung mit Brom wurde rasch ein Mol verbraucht; das auch bei der Reaktion in Eisessig erhältliche Produkt hatte keine freie Carboxylgruppe mehr und enthielt, wie die Analyse erwies, eines der beiden Bromatome in ionogener Bindung. Dies ließ neben den anderen Analysendaten den Schluß zu, daß das primär gebildete γ,δ-Dibromnorvalin ein Mol HBr unter Bildung des Hydrobromids des α-Amino-δ-brom-γ-valerolaktons (X) abgespalten hatte.



Ähnliche Beispiele der Bildung eines γ-Laktons aus γ,δ-Dibromnorvalinderivaten waren schon früher beobachtet worden[12]. *Sörensen*[13] und *Hammarsten*[14] hatten das N-Benzoylderivat von X aus Allyl-hippursäureester erhalten. Bei der Benzoylierung von X erhielten wir ein Produkt, das in seinen Eigenschaften dem beschriebenen α-Benzoylamino-δ-brom-γ-valerolakton entsprach und so wie dieses bei der Behandlung mit Ammoniak in absol. Äthanol in das β-Benzoylamino-β'-oxy-α-piperidon (XI) überging, dessen Schmp. wir allerdings um 17° höher als den von *Hammarsten*[14] angegebenen fanden (241 bis 243°

[11] *M. D. Slimmer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 400 (1902).
[12] *C. Mannich* und *K. Sutter*, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1325 (1925).
[13] *S. P. L. Sörensen*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3387 (1908).
[14] *E. Hammarsten*, C. r. trav. lab. Carlsberg **11**, 223 (1915); Chem. Zb **1916 II**, 1144.

gegen 225 bis 226°). X wurde überdies noch durch Überführung in die Phenylisocyanatverbindung (α-Phenylureido-δ-brom-γ-valerolakton) charakterisiert.



XI

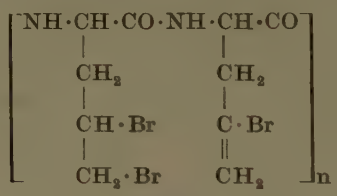
Obwohl — wie erwähnt — Allylglycin mit HBr nur das Hydrobromid geliefert und keine Addition an die Doppelbindung stattgefunden hatte, behandelten wir Poly-Allylglycin in ameisensaurer Lösung mit HBr. In dem erhaltenen, bis zur Br^--Freiheit des Filtrats gewaschenen Produkt waren 38% Brom enthalten, jedoch zeigte die Aminostickstoffbestimmung, daß das Molgewicht nur mehr 700 betrug und daß somit weitgehende Spaltung von Peptidketten eingetreten war. Im Gegensatz hierzu hatten *E. Katchalski* und *M. Sela*[15] die Verseifung von Poly-O-Cbzo-tyrosin zu Poly-Tyrosin mit HBr in Eisessig ohne merkliche Hydrolyse von Peptidbindungen ausgeführt.

Poly-Allylglycin in wasserfreier Ameisensäure addierte unter Kühlung glatt die berechnete Menge Brom, wogegen das isolierte Polypeptid nur 37% des theoret. Bromgehaltes besaß. Auch hier war, allerdings in weitaus geringerem Maße als bei der HBr-Addition Kettensprengung eingetreten, wie aus dem gefundenen Molgewicht (5000) hervorging, was einem mittleren Polymerisationsgrad von n = 23 entspricht; das mittlere Gewicht eines Restes war aus dem Bromgehalt zu 220 berechnet worden.

Zur Darstellung eines Poly-Bromnorvalins mit größerer Kettenlänge schien folgender Weg geeigneter: Es wurde primär an das Allylglycin-N-carbonsäureanhydrid (III) in absol. Chloroform die berechnete Menge Brom addiert, wobei ein nicht kristallisierendes γ,δ-Dibromnorvalin-N-carbonsäureanhydrid erhalten wurde. Dieses verhielt sich anfänglich allen Polymerisationsversuchen gegenüber sehr stabil. So führte thermische Zersetzung ebenso wie Erhitzen in Nitrobenzol nur zu stark gefärbten Produkten und mehrtägiges Stehen an feuchter Luft und Erhitzen in wäßr. Dioxan ließ das Anhydrid, wie der immer stark positive Anilintest zeigte, weitgehend unverändert. Erst Polymerisation in absol. Pyridin bei Zimmertemp. führte zum gewünschten Ziel und wir erhielten in guten Ausbeuten ein Poly-Brompeptid als helles, in einigen Lösungsmitteln (siehe exp. Teil) gut lösliches Pulver vom Zers.-Punkt 145 bis 175°. Es färbte sich auch beim längeren Erhitzen mit Ninhydrinlösung im Gegensatz zum Poly-Allylglycin nicht, bei dem die Teilchen ober-

[15] J. Amer. Chem. Soc. 75, 5284 (1953); siehe auch 76, 129 (1954).

flächlich violett angefärbt wurden. Der Bromgehalt des Polymeren betrug allerdings wieder nur etwa 87% der theoret. zu fordernden Menge, was aber hier leicht durch teilweise Abspaltung von HBr durch das zur Polymerisation verwendete Pyridin zu erklären ist, die sich auch durch das Vorliegen von Br^--Ionen in der Lösung zu erkennen gab. Unter der Annahme, daß in jedem zweiten Rest der Polypeptidkette *ein* HBr abgespalten wurde (siehe Formel XII), stimmt der gefundene Bromgehalt gut mit dem berechneten überein. Für die Stellung des Broms wären auch die beiden anderen Möglichkeiten ($R \cdot CH_2 \cdot CH{=}CH \cdot Br$ und $R \cdot CH{=}CH \cdot CH_2 \cdot Br$) in Betracht zu ziehen, doch scheint die gewählte Formulierung sowohl in Übereinstimmung mit bekannten Tatsachen der Halogenwasserstoffabspaltung aus Polyhalogenalkylen[16] als auch im Hinblick auf die unten erwähnte Umsetzung mit Ammoniak wahrscheinlicher, die sich (XIV) aus der hier gewählten Annahme (XII) zwanglos deuten läßt. Die Erklärung für den Fehlbetrag im Bromgehalt des Polypeptides wird auch durch die Tatsache gestützt, daß noch Doppelbindungen vorhanden sind, wie aus dem positiven Ausfallen der *Baeyer*schen Probe (in Eisessig) hervorging, die im Testversuch an einem synth. Polypeptid (Poly-Sarkosin[17]) negativ ausfiel.



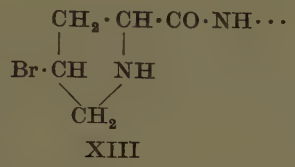
XII

Bei der Polymerisation des Dibrom-N-carbonsäureanhydrids in Pyridin war allerdings nach Untersuchungen von *Bilek*, *Derkosch*, *Michl* und *Wessely*[17] eventuell mit der Bildung von Cyclopeptiden zu rechnen und daher kommt dem Aminostickstoffgehalt in bezug auf die Bestimmung des Molgewichtes nur beschränkte Bedeutung zu. Dieses berechnete sich zu 8700 und damit wäre der mittlere Polymerisationsgrad entsprechend der Formel XII $n = 20$, das heißt, daß etwa 40 Reste pro Polypeptidkette vorliegen würden.

Eine andere hier in Frage kommende mögliche Maskierung der endständigen α-Aminogruppe der Peptidketten, nämlich durch Cyclisierung zu Pyrrolidinringen (XIII), scheint im Hinblick auf die milden Reaktionsbedingungen sehr unwahrscheinlich.

[16] Siehe z. B. *R. C. Fuson*, Advanced Organic Chemistry, S. 148. New York, London. 1950. — *C. K. Ingold*, Structure and Mechanism in Org. Chemistry, S. 417, G. Bell and Sons Ltd., London. 1953.

[17] *L. Bilek, J. Derkosch, H. Michl* und *F. Wessely*, Mh. Chem. 84, 717 (1953).

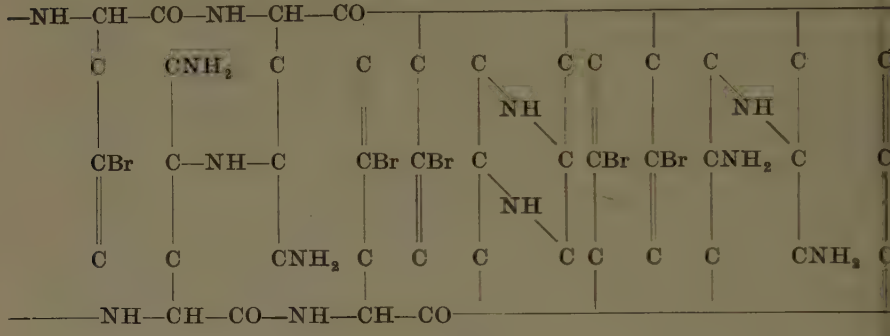


XIII

Bei den im folgenden zu besprechenden Umsetzungen des Poly-Brompeptides waren — auch im Hinblick auf die nicht völlig eindeutige Struktur dieses Produktes — kaum definierte Polypeptide zu erhoffen. Wenn wir dennoch diese Reaktionen durchführten und besonders die mit flüss. Ammoniak im Hinblick darauf, daß Poly-„Aminopeptiden" ein gewisses Interesse zukommt[3], etwas näher untersuchten, so deshalb, weil der Verlauf dieser Umsetzungen vielleicht einige Beiträge zur Kenntnis höhermolekularer Substanzen liefern konnte.

Das bei der Umsetzung mit flüssigem Ammoniak (7 Tage bei Zimmertemp.) anfallende Produkt, das solange mit absol. Äthanol ausgekocht wurde, bis das Filtrat Br^--frei war, stellt ein hellbraunes Pulver dar, das sich im Gegensatz zum Poly-Brompeptid unter schwacher Gelbfärbung glatt in Wasser löst, mit Ninhydrin positive Reaktion gibt und bis 340° nur allmählich verkohlt, ohne zu schmelzen. Aus den Analysendaten (Brom, Stickstoff und Aminostickstoff) läßt sich eine Formel ableiten, die durch XIV wiedergegeben ist und die auch den weiteren Befunden zufriedenstellend Rechnung trägt. Sie erhebt nicht den Anspruch, eine Konstitutionsformel vorzustellen, sondern soll nur das Bauprinzip, wie es sich uns darstellt, wiedergeben. Das Poly-„Aminopeptid" enthält wie das Poly-Brompeptid noch Doppelbindungen (*Baeyer*-Probe!). Wenn letzteres aber, wie oben postuliert (XII), ein Drittel seines Broms an Kohlenstoffatome gebunden enthält, von denen Doppelbindungen ausgehen, so ist wegen der bekannten Reaktionsträgheit derartig gebundener Halogenatome ein Austausch gegen NH_2 unwahrscheinlich. Tatsächlich stimmt nun der Bromgehalt von XIV, in dem wie in XII jeder zweite Rest die Seitenkette $—CH_2 \cdot CBr=CH_2$ (zu den beiden anderen möglichen Formulierungen siehe S. 1066) trägt, sehr gut mit dieser Forderung überein. Aus dem Verhältnis von Gesamtstickstoff zu Aminostickstoff geht hervor, daß etwa die Hälfte des neu eingetretenen Stickstoffs in Form primärer Aminogruppen, der Rest hingegen als Iminostickstoff gebunden sein muß. Für diese sekundären Aminogruppen ergeben sich drei Möglichkeiten: Es kann sowohl intermolekulare Vernetzung durch Reaktionen von Bromatomen verschiedener Peptidketten als auch intramolekulare Reaktion des Ammoniaks mit Bromatomen derselben Kette (die etwa gefaltet vorliegt) erfolgen; Bildung von Äthyleniminringen dagegen erscheint weniger wahrscheinlich. Die beiden ersten Möglichkeiten können wieder zu inter- (siehe

XIV) oder intramolekularen Piperazinringen führen. Für zumindest partielle intermolekulare Verknüpfung mehrerer Ketten spricht der hohe Zersetzungspunkt des Polypeptides, wie er für dreidimensionale Vernetzung charakteristisch wäre. Diese Annahmen wurden in der Formel XIV berücksichtigt, die schematisch die mögliche Vernetzung zweier Peptidketten darstellen soll.



XIV

Einen gewissen Aufschluß über die Richtigkeit der gewählten Formulierung konnte die katalytische Hydrierung von XIV bringen, bei der sowohl die Doppelbindungen abgesättigt, als auch die Bromatome durch H ersetzt werden mußten. Nach Hydrolyse sollte dann theoretisch die Hälfte aller Reste als Norvalin vorliegen. Tatsächlich wurde bei der Hydrierung von XIV ein Mol Wasserstoff (bezogen auf das mittlere Molgewicht eines Restes obiger Formel) aufgenommen und nach energischer Hydrolyse trat im Papierchromatogramm zusätzlich zu den Flecken mit niederen R_F-Werten, die im Chromatogramm des nicht hydrierten hydrolysierten Produktes vorlagen, noch ein starker Fleck von Norvalin auf; dieses konnte überdies auch präparativ in Form des Phenylhydantoins[11] gefaßt und durch Mischschmp. mit einer authentischen Probe identifiziert werden.

Wenig aufschlußreich dagegen waren die UV-Spektren des Poly-„Amino" (XIV) und Poly-Brompeptides (XII), die zusammen mit den Spektren von Allylglycin (II) und γ-Oxy-norvalin in Abb. 1 enthalten sind. Weder über die den beiden Polypeptiden gemeinsamen verwaschenen Banden bei etwa 250 mμ, noch über das bei XIV überraschend auftretende Maximum bei 340 mμ läßt sich eine einigermaßen sichere Aussage machen. Letztere Absorption im relativ langwelligen Bereich trat bei aus zwei verschiedenen Ansätzen stammenden Produkten auf; die Aufarbeitung (siehe exp. Teil) des Poly-„Aminopeptides" läßt eine Verunreinigung als sehr unwahrscheinlich erscheinen.

Schließlich wurde das Poly-Brompeptid (XII) noch mit Na_2S bzw. Na_2S_2 durch Erhitzen in butanol-äthanolischer Lösung zu Poly-S-Peptiden umgesetzt. In beiden Fällen war durch die energischen Reaktionsbedingungen (exp. Teil) erhebliche Spaltung von Peptidbindungen eingetreten, wodurch der mittlere Polymerisationsgrad bei zwei verschiedenen Proben auf 24 bzw. 13 gesunken war. Die Polypeptide besaßen wechselnden S-Gehalt und

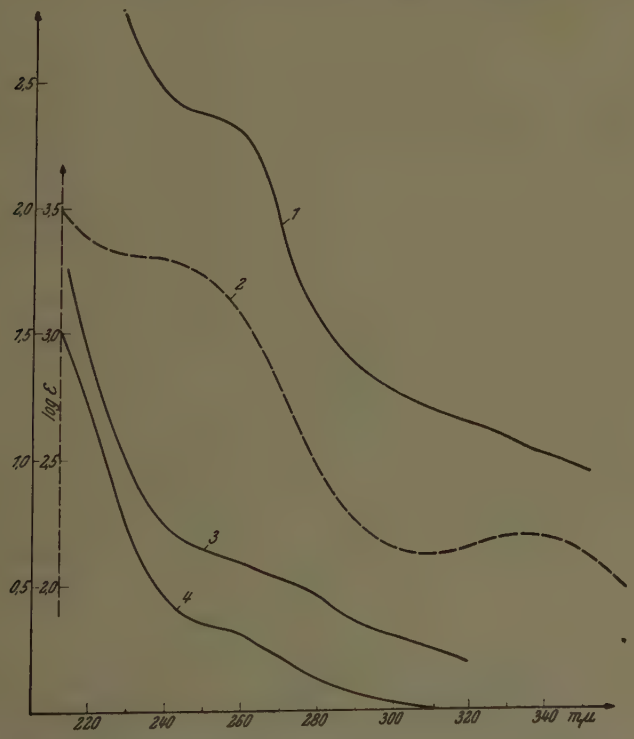
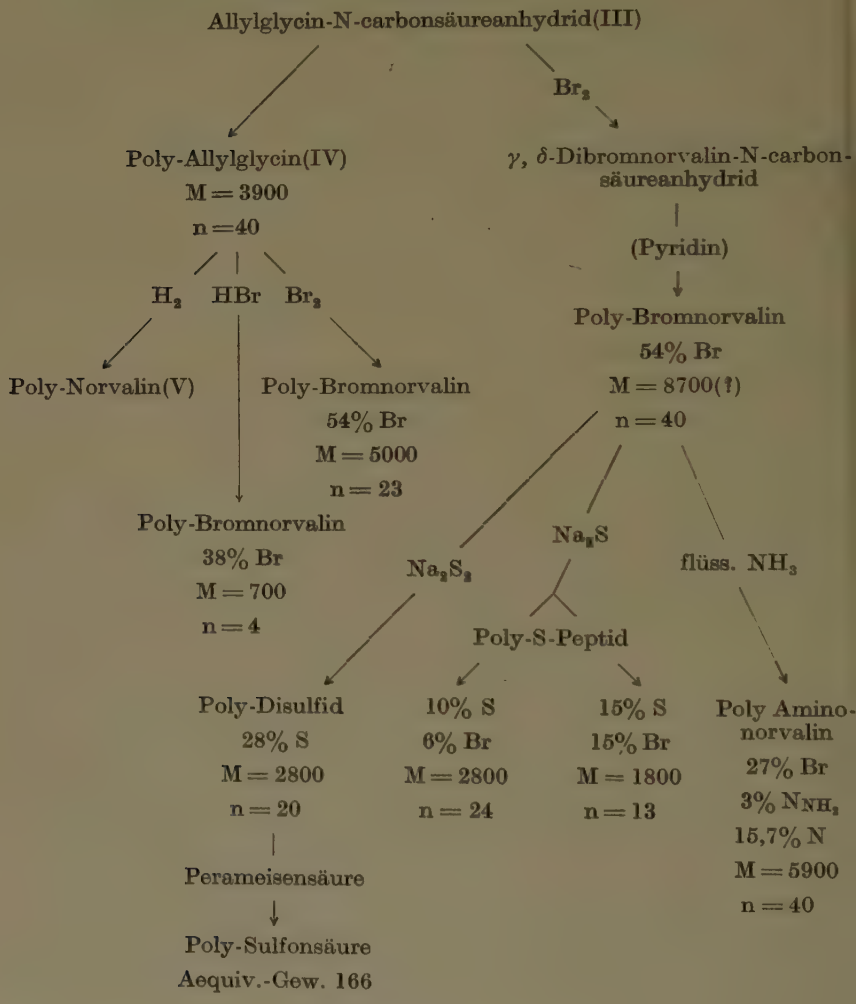


Abb. 1. UV-Spektren. Aufgenommen mit dem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU. (*1*) Poly-Bromnorvalin (XII) [in n-Butanol-Äthanol (1 : 4)], (*2*) Poly-Aminonorvalin (XIV) (in Wasser), (*3*) Allylglycin (II) (in Wasser), (*4*) γ-Oxy-norvalin (in Wasser).

die mit Na_2S erhaltenen auch noch Brom, während das mit Na_2S_2 gewonnene Produkt bromfrei war. Letzteres Poly-„Disulfid" konnte mit Perameisensäure zu einer Poly-Sulfonsäure, einem farblosen hygroskopischen Pulver, oxydiert werden, dessen Titration das Vorliegen von etwa 1,2 SO_3H-Gruppen pro Rest anzeigte, was in gutem Einklang mit dem S-Wert des ursprünglichen Produktes steht.

Alle hier beschriebenen Umsetzungen des Poly-Allylglycins (IV) bzw. des Poly-Bromnorvalins (XII) sind nochmals schematisch in der folgenden Übersicht zusammengefaßt, wobei bei jedem Poly-Peptid — soweit bestimmt — auch die mittleren Molgewichte (M) und Polymerisationsgrade (n) angeführt sind. Beim Poly-„Aminovalin" (XIV) wurde das

Molgewicht unter der Annahme berechnet, daß bei der Behandlung mit flüssigem Ammoniak keine Kettensprengung des Poly-Bromnorvalins (XII), dessen Molgewicht aus den angeführten Gründen (S. 1066) allerdings selbst mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist, eingetreten ist.



Experimenteller Teil.

Allyl-formylaminomalonester (I).

18,5 g Formylaminomalonester wurden in 15 ml absol. Äthanol gelöst und zu einer Lösung von 2,1 g Na (1 Mol) in 25 ml absol. Äthanol zugegeben. Nach 15 Min. Erhitzen am Wasserbad wurden 12 g (1,1 Mol) Allylbromid

zur gekühlten Lösung zugetropft und schließlich noch 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Vom Natriumbromid wurde abgesaugt, der Großteil des Äthanols im Vak. verdampft und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei der Allyl-formylaminomalonester als bald erstarrendes Öl ausfiel. Ausbeute 15,4 g (70% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Schmp. 67 bis 69°[18].

$C_{11}H_{17}O_5N$. Ber. N 5,76. Gef. N 5,93.

Allylglycin (II).

13,3 g I, in 20 ml Äthanol gelöst, wurden mit 5,5 g NaOH (2,5 Mol) in 20 ml Wasser 5 Stdn. bei Zimmertemp. und anschließend noch 45 Min. am siedenden Wasserbad verseift. Nach dem Abdampfen des Äthanols im Vak. säuerten wir unter guter Kühlung mit konz. HCl stark an und erhitzten weitere 45 Min. am Wasserbad, wobei starke CO_2-Entwicklung zu beobachten war. Schließlich wurde die Lösung im Vak. zur Trockene gedampft, der Rückstand wiederholt mit absol. Äthanol ausgekocht und aus der alkohol. Lösung das Allylglycin mit Pyridin gefällt. Ausbeute 3,8 g (60% d. Th.). Aus Wasser-Äthanol Blättchen: Schmp. 250 bis 255° (Zers.). *Sörensen*[6] gibt 250 bis 252° (Zers.) an.

R_F-Wert [Butanol-Äthanol-NH_3-H_2O (4 : 4 : 1 : 1), Schleicher-Schüll 2043a]: 0,37; Ninhydrinreaktion gelbgrün, allmählich violett werdend.

α-Phenylureido-allylessigsäure (VII).

0,12 g Allylglycin wurden in 2,1 ml 1 n NaOH (2 Mol) gelöst und unter Kühlung mit 0,2 ml Phenylisocyanat (1,7 Mol) 10 Min. geschüttelt. Nach dem Filtrieren wurde angesäuert und der Niederschlag (0,2 g, das sind 82% d. Th.) aus Wasser und Essigester umkristallisiert. Schmp. 159 bis 161°.

$C_{12}H_{14}O_3N_2$. Ber. C 61,52, H 6,02. Gef. C 61,85, H 5,87.

Allylglycin-äthylester.

Eine Suspension von 1 g Allylglycin in 5 ml absol. Äthanol sättigten wir mit HCl-Gas, wobei rasch Lösung eintrat. Nach Erhitzen (30 Min.) am Wasserbad wurde im Vak. abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit K_2CO_3 gesättigt und mehrfach mit Essigester ausgeschüttelt. Der Essigesterrückstand wurde bei 10 Torr und 80 bis 85° Luftbadtemp. im Kugelrohr destilliert. 0,8 g farbloses Öl (64% d. Th.).

Pikrat: Das Pikrat wurde in ätherischer Lösung ausgefällt und aus Äthanol-Äther-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 117 bis 120°.

$C_{13}H_{16}O_9N_4$. Ber. N 15,05. Gef. N 15,27.

α-Phenylureido-allylessigsäure-äthylester.

Eine Lösung von 0,2 g Allylester in 3 ml Äther wurden mit 0,16 g (1 Mol) Phenylisocyanat versetzt und nach 20 Min. mit Petroläther gefällt. Es fiel ein zähes, am Eis erstarrendes Öl (0,3 g) aus, das aus Äther-Petroläther umkristallisiert, unscharf von 75 bis 83° schmolz. Zur Charakterisierung wurde alkalisch in Äthanol-Wasser verseift. Das erhaltene Produkt erwies sich im Mischschmp. mit der α-Phenylureido-allylessigsäure (VII) identisch.

[18] Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt.

Katalytische Hydrierung von VII: 3-Phenyl-5-n-propyl-hydantoin.

0,3 g VII hydrierten wir in 20 ml Äthanol mit 0,15 g 10%iger Pd-Tierkohle, wobei nach 10 Min. die theoretische Menge Wasserstoff (30 ccm) aufgenommen worden war. Nach Filtrieren des Katalysators wurde der Abdampfrückstand 10 Min. mit konz. HCl erhitzt, erneut im Vak. abgedampft und aus Äther umkristallisiert. Schmp. 102 bis 103°. Keine Depression im Mischschmp. mit einer authentischen Probe[11].

Norvalin durch Hydrierung von Allylglycin (II) in Ameisensäure.

0,23 g II wurden in 10 ml wasserfreier Ameisensäure unter Verwendung von 0,05 g PtO_2 als Katalysator hydriert. Nach 2 Stdn. war die berechnete Menge Wasserstoff (48 ccm) aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das gebildete Norvalin papierchromatographisch und durch Überführung in das Phenyl-hydantoin[11] identifiziert.

γ-Oxy-norvalin.

Das nach *Fischer* und *Leuchs*[8] aus Aldolammoniak und Blausäure erhaltene Nitril wurde unter Eiskühlung in 10 n H_2SO_4 eingetragen (5 g in 25 ml), mit 25 ml Wasser versetzt, 1 Std. zum Sieden erhitzt und schließlich mit Wasser auf 200 ml verdünnt. Die heiße Lösung wird mit BaO (zirka 20 g) neutralisiert, heiß vom $BaSO_4$ abgesaugt und das Filtrat im Vak. eingeengt. Schließlich wird mit verd. Schwefelsäure eventuell vorhandener Überschuß von Ba^{++} entfernt, erneut filtriert, das Filtrat im Vak. zur Trockene eingedampft und der glasige braune Rückstand durch Behandeln mit absol. Äthanol zur Kristallisation gebracht. Aus verd. Äthanol: 222 bis 224° (Zers.).

R_F-Wert [Butanol-Äthanol-NH_3-H_2O (4 : 4 : 1 : 1), Schleicher-Schüll 2043a]: 0,23.

α-Phenylureido-γ-oxy-n-valeriansäure (IX).

a) Aus γ-Oxy-norvalin: Die Darstellung erfolgte wie bei VII beschrieben. Ausbeute 66% d. Th. Aus Essigester Schmp. 148 bis 150°. *Hurd* und *Bauer*[4] geben 152° an.

$C_{12}H_{16}O_4N_2$. Ber. C 57,13, H 6,39. Gef. C 56,91, H 6,30.

b) Aus α-Amino-γ-valerolakton (VI): IX konnte auch aus dem Lakton (VI) entsprechend den Angaben von *Hurd* und *Bauer*[4] durch 2stünd. Stehen der alkalischen Lösung, wobei der Laktonring geöffnet wird, erhalten werden.

α-Phenylureido-γ-valerolakton (VIII).

0,2 g VI-Hydrochlorid wurden in 10%iger Sodalösung (3 ml) gelöst und mit 0,15 ml Phenylisocyanat unter Eiskühlung 15 Min. geschüttelt. Der abgeschiedene Niederschlag (0,2 g, das sind 65% d. Th.) wurde mehrfach aus Essigester umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 161 bis 163°. Die Lit.[8] gibt 163 bis 164° an.

$C_{12}H_{14}O_3N_2$. Ber. C 61,52, H 6,02. Gef. C 61,32, H 5,99.

α-Amino-γ-valerolakton (VI) aus Allylglycin (II).

0,2 g Allylglycin wurden mit 3 ml konz. HCl 5 Stdn. auf 130 bis 140° erhitzt. Die Isolierung erfolgte, wie von *Hurd* und *Bauer*[4] für das hydrolysierte Poly-allylglycin angegeben, über das Phenylisocyanatderivat (IX) und lieferte 0,1 g (25% d. Th.).

Allylglycin-hydrobromid.

Eine Lösung von Allylglycin in wasserfreier Ameisensäure (oder Eisessig) sättigten wir mit HBr-Gas bei Zimmertemp. Nach dem Abdampfen im Vak. erhielten wir 92% d. Th. Hydrobromid, das sich aus absol. Essigester umkristallisieren ließ. Schmp. 136 bis 140°.

$C_5H_{10}O_2NBr$. Ber. Br 40,76. Gef. Br 39,32.

Zur Charakterisierung diente die Umsetzung mit Phenylisocyanat, die Phenylureido-allylessigsäure (VII) lieferte.

α-Amino-δ-brom-γ-valerolakton-Hydrobromid (X).

0,5 g Allylglycin wurden in 10 ml Eisessig (Ameisensäure) gelöst und unter Eiskühlung portionenweise mit der berechneten Menge Brom (0,69 g) in 4 ml Eisessig versetzt. Nach einigem Stehen bei Zimmertemp. schied sich ein Niederschlag (0,4 g) ab und aus der Mutterlauge konnten durch Fällen mit Äther weitere 0,4 g erhalten werden. Gesamtausbeute 0,8 g (67% d. Th.). Aus Äthanol-Äther Schmp. 220 bis 223° (Zers.).

$C_5H_9O_2NBr_2$. Ber. Gesamt-Br 58,13, Br^- 29,06.
Gef. Gesamt-Br 58,20, Br^- 28,96.

α-Benzoylamino-δ-brom-γ-valerolakton.

0,41 g (X) lösten wir in 5 ml Wasser, versetzten mit 0,6 g Na_2CO_3 und schüttelten unter Kühlung mit 0,42 g (2 Mol) Benzoylchlorid 10 Min. Durch weitere Zugabe von Soda wurde ein pH von 8 aufrechterhalten. Der dichte Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mehrfach mit Petroläther ausgekocht. Ausbeute 0,38 g (85% d. Th.). Aus Benzol: Schmp. 162 bis 164°. Die Lit.[14] gibt 162 bis 163° an.

$C_{12}H_{12}O_3NBr$. Ber. C 48,34, H 4,06. Gef. C 47,96, H 4,02.

β-Benzoylamino-β'-oxy-α-piperidon (XI).

0,3 g obigen N-Benzoyl-brom-laktons wurden in 15 ml absol. Äthanol unter Erwärmen gelöst, die Lösung mit trockenem Ammoniak-Gas in der Kälte gesättigt und 2 Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Abdampfen des Äthanols und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol. Ausbeute 0,15 g (65% d. Th.). Schmp. 241 bis 243°.

$C_{12}H_{14}O_3N_2$. Ber. N 11,96. Gef. N 11,79.

α-Phenylureido-δ-brom-γ-valerolakton.

Durch Umsetzung von X mit Phenylisocyanat in sodaalkalischer Lösung wurden nach üblicher Aufarbeitung (siehe bei VIII) 70% d. Th. der Phenylureidoverbindung erhalten, die nach Umkristallisieren aus Äthanol von 168 bis 172° schmolz.

$C_{12}H_{13}O_3N_2Br$. Ber. Br 25,52, N 8,94. Gef. Br 24,87, N 8,92.

Allylglycin-N-carbonsäure-anhydrid(III).

a) Aus N-Cbzo-Allylglycin: 0,35 g Allylglycin wurden in 3 ml 1 n NaOH gelöst und unter Kühlung mit 0,77 g (1,5 Mol) Benzylchlorkohlensäureester unter Zusatz von 4,5 ml 1 n NaOH geschüttelt. Nach Ausäthern des über-

schüssigen Benzylchlorkohlensäureesters wurde mit konz. HCl angesäuert, wobei ein Öl ausfiel, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es wurde daher in Essigester aufgenommen und der Essigesterrückstand (0,6 g, das sind 79% d. Th.) roh weiterverarbeitet. Dazu wurde das Öl in 10 ml absol. Dioxan gelöst, unter Kühlung mit 5,6 g (1,1 Mol) PCl_5 geschüttelt, vom ungelösten PCl_5 abfiltriert und das farblose Filtrat 30 Min. auf 40 bis 50° erwärmt. Zuletzt wurde bei tiefer Temp. (20 bis 30°) im Vak. abgedampft und der Rückstand aus absol. Essigester-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 0,25 g (73% d. Th.). Schmp. 92 bis 94°. Bei weiterem Erhitzen tritt lebhafte Zers. ein.

$C_6H_7O_3N$. Ber. C 51,07, H 5,00. Gef. C 51,61, H 5,19.

b) Mit Phosgen: 4,5 g Allylglycin wurden in 60 ml absol. Tetrahydrofuran suspendiert und unter Rühren bei 40 bis 50° Phosgen bis zur völligen Lösung (20 Min.) und dann noch weitere 40 Min. eingeleitet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. bei 50° wurde der Rückstand aus absol. Essigester-Petroläther bzw. absol. Chloroform umkristallisiert. Prismen, Schmp. 92 bis 94° (Zers. bei weiterem Anheizen). Ausbeute 4,85 g (88% d. Th.).

Poly-Allylglycin (IV).

4,65 g Anhydrid (III) lösten wir in 100 ml frisch destill. absol. Nitrobenzol, versetzten mit 0,6 ml ($^1/_{50}$ Mol) einer 1 n Lösung von Ammoniak(gas) in absol. Dioxan und erhitzten 40 Stdn. am siedenden Wasserbad, wobei die Lösung gallertig erstarrte. Nach Zusatz von 100 ml Äther und mehrstündigem Stehen bei 0° wurde zentrifugiert und das helle Pulver schließlich noch erschöpfend mit Äther extrahiert. Ausbeute 3,15 g (99% d. Th.) fast farbloses Pulver von den im allg. Teil angegebenen Eigenschaften, das von 290 bis 340° verkohlt.

$(C_5H_7ON)_{40}$. Ber. C 61,84, H 7,26, N 14,43, N_{NH_2} 0,36.
Gef. C 60,95, H 7,34, N 14,40, N_{NH_2} 0,36.

Poly-Norvalin (V).

0,3 g IV wurden in 30 ml absol. Ameisensäure mit 0,1 g PtO_2 als Katalysator hydriert. Nach 24 Stdn. waren 65 ccm anstatt der berechneten 74 ccm Wasserstoff aufgenommen. Nach Zentrifugieren des Katalysators wurde die ameisensaure Lösung eingeengt und das Polypeptid mit Wasser gefällt. Nach dem Zentrifugieren, Waschen mit Wasser und Alkohol und Trocknen erhielten wir 0,2 g Poly-Norvalin als graues Pulver von ähnlichen Eigenschaften wie das Poly-Allylglycin.

Nach Hydrolyse (konz. HCl, 5 Stdn. 140°) konnte aus dem Rückstand, der laut Papierchromatogramm nur Norvalin enthielt, dieses als Phenylhydantoin[11] isoliert und charakterisiert werden.

Poly-Bromnorvalin.

a) Aus Poly-Allylglycin mit HBr: 0,6 g IV wurden unter geringem Erwärmen in 25 ml wasserfreier Ameisensäure gelöst und unter Eiskühlung mit HBr gesättigt. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemp. wurde im Vak. zur Trockene gedampft, mit Wasser Br^--frei gewaschen und schließlich aus Äthanol-Äther umgefällt. Ausbeute 0,24 g braunes Pulver, das sich von 190 bis 200° zersetzt. Die Ninhydrinreaktion war negativ. Der Fehl-

betrag ist wahrscheinlich auf niedermolekulare lösliche Anteile zurückzuführen, die beim Waschen entfernt wurden.

Gef. N_{NH_2} 1,97 (Molgew. = 710), Br 38,4.

b) *Aus Poly-Allylglycin mit Br_2:* Eine Lösung von 0,4 g IV in 30 ml absol. Ameisensäure wurde mit einer Lösung von Brom in Eisessig bis zur bleibenden Rotfärbung bei Zimmertemp. versetzt. Verbrauch: 0,65 g Brom (Theorie 0,66 g). Der Abdampfrückstand (Vak.) wog nach scharfem Trocknen über KOH 1,0 g (94% d. Th.) und stellte ein rotbraunes Pulver dar, das von 175 bis 200° (Zers.) schmolz. Es war von den üblichen Lösungsmitteln in Dioxan in der Kälte und in Aceton und Eisessig in der Hitze löslich.

$(C_5H_7ONBr_2)_n$. Ber. Br 62,23. Gef. Br 54,0, N_{NH_2} 0,28 (M = 5000).

c) *Aus γ,δ-Dibrom-norvalin-N-carbonsäureanhydrid:* 4,2 g Allylglycin-N-carbonsäureanhydrid (III) lösten wir in 150 ml absol. Chloroform unter geringem Erwärmen und versetzten die Lösung unter Kühlung portionenweise mit 4,8 g Brom (1 Mol) in 30 ml absol. Chloroform. Die schwach rötlich gefärbte Lösung wurde bei 50° im Vak. abgedampft und lieferte 9,0 g (100% d. Th.) eines zähen, schwach gelb gefärbten Öls, das stürmische CO_2-Entwicklung mit Anilin gab und sich nicht zur Kristallisation bringen ließ.

Zur *Polymerisation* wurde das Anhydrid in 50 ml absol. Pyridin gelöst und 48 Stdn. bei Zimmertemp. aufbewahrt. Die klare bräunliche Lösung wurde im Vak. abgedampft, der halbfeste Rückstand in Wasser aufgenommen, wobei alles fest wurde und schließlich mehrfach mit Wasser (Br^--Reaktion positiv), Äthanol und Äther gewaschen. Zur Reinigung wurde im Apparat erschöpfend mit Äther extrahiert. Ausbeute 6,1 g (94% d. Th. ber. für XII und bezogen auf III) helles Pulver vom Schmp. 145 bis 175° (Zers.), das sich in Aceton und Dioxan in der Kälte, in Eisessig und n-Butanol in der Hitze löst.

XII: $(C_{10}H_{13}O_2N_2Br_3)_{20}$. Ber. Br 55,37, N_{NH_2} 0,16. Gef. Br 53,60, N_{NH_2} 0,16.

Poly-„Aminonorvalin" (XIV).

1,0 g Poly-Bromnorvalin (c) wurde mit 10 ml flüssigem Ammoniak eingeschmolzen und 7 Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt. Die klare hellbraune Lösung wurde zur Trockene verdampft und der Rückstand mit absol. Äthanol (etwa 6 mal 10 ml) ausgekocht, worauf das Produkt Br^--frei war. Ausbeute 0,20 g (30% d. Th.) helles Pulver, das bis 350° verkohlt und glatt in Wasser löslich ist. Baeyer-Probe positiv.

$(C_5H_7N_{1,66}OBr_{0,5})_{40}$. Ber. Br 27,3, N 15,86, N_{NH_2} 3,18.
Gef. Br 27,08, N 15,69, N_{NH_2} 3,15.

Hydrierung von XIV.

0,07 g XIV wurden in wäßr.-äthanol. Lösung unter Zusatz von 1 ml 1 n NaOH mit Pd-$CaCO_3$ (10%ig) und Pd-Tierkohle (10%ig) hydriert. Nach 20 Stdn. waren 10,6 ccm Wasserstoff gegenüber der berechneten Menge von 11,5 ccm aufgenommen. Nach Filtrieren des Katalysators wurde der Abdampfrückstand mit konz. HCl 5 Stdn. bei 140° hydrolysiert. Im Hydrolysat lag laut Papierchromatogramm eine beträchtliche Menge Norvalin vor, das auch präparativ durch Umsetzung mit Phenylisocyanat in der üblichen Weise und Ringschluß des intermediär gebildeten Phenylureidoderivates

zum 3-Phenyl-5-n-propyl-hydantoin mittels HCl[11] gefaßt und durch Mischschmp. identifiziert werden konnte.

Poly-S-Norvalin.

a) Umsetzung von Poly-Bromnorvalin (c) mit Na_2S: 0,5 g Poly-Brompeptid wurden in 8 ml heißem n-Butanol gelöst, mit einer Lösung von 0,9 g $Na_2S \cdot 5\,H_2O$ in 8 ml absol. Äthanol versetzt und 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, wobei sich rasch ein Niederschlag abschied. Es wurde im Vak. zur Trockene gedampft und das orangegelbe Pulver mit Wasser Br^--frei gewaschen. Ausbeute 0,14 g hellbraunes Pulver, das von 250 bis 330° verkohlt.

Gef. S 9,78, Br 5,93, N_{NH_2} 0,50.

Aus der wäßr. Mutterlauge fiel beim Ansäuern ein leichter flockiger Niederschlag aus, der wie oben behandelt wurde. Ausbeute 0,04 g hellbraunes Pulver, das in Lauge unlöslich war.

Gef. S 14,95, Br 14,87, N_{NH_2} 0,79.

Die schlechte Ausbeute ist wahrscheinlich auf den Verlust niedermolekularer löslicher Anteile zurückzuführen.

b) Umsetzung mit Na_2S_2: Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte wie unter a für Na_2S beschrieben. Ausbeute 0,25 g hellbraunes Pulver (aus 0,5 g Poly-Brompeptid), das von 250 bis 350° verkohlt.

Gef. S 28,19. N_{NH_2} 0,50 ($C_5H_7ONS_{1,2}$). Ber. S 28,37.

Poly-Norvalin-sulfonsäure.

0,15 g des mit Na_2S_2 erhaltenen Produktes wurden in 10 ml Ameisensäure suspendiert und mit 4,5 ml Perhydrol bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach 30 Min. war völlige Lösung eingetreten, worauf im Vak. bei 30 bis 40° zur Trockene gedampft wurde. Der Rückstand wurde noch 2mal mit Wasser und Äthanol abgedampft und stellte dann ein farbloses hygroskopisches Pulver dar. Ausbeute 0,20 g. Nach gutem Trocknen im Vakuumexsikkator über KOH wurde das Äquiv.-Gew. durch Titration zu 166 bestimmt.

$[C_5H_7ON(SO_3H)_{1,2}]_n$. Ber. Äquiv.-Gew. 162.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, sind wir für sein förderndes Interesse zu großem Dank verpflichtet.

Das Solvosystem Phosphoroxychlorid. V[1].

Das Verhalten des Pyridins.

Von

V. Gutmann.

Aus dem Institut für Allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien.

Mit 2 Abbildungen.

(Eingelangt am 30. Juli 1954.)

Pyridin bildet mit Phosphoroxychlorid die in letzterem schwer lösliche Verbindung der Zusammensetzung $POCl_3 \cdot 2\,C_5H_5N$. In hochverdünnter Lösung von Phosphoroxychlorid beträgt ihre Dissoziationskonstante bei 20° $K_0 = 1{,}34 \cdot 10^{-4}$. Auf Grund ihres Reaktionsvermögens mit anderen Elektrolyten des Solvosystems Phosphoroxychlorid wird ihr basischer Charakter (Chloridionendonor) gezeigt:

$$POCl_3 \cdot 2\,C_5H_5N + POCl_3 \rightleftharpoons 2\,[C_5H_5N \cdot POCl_2]^+ + 2\,Cl^-.$$

Die Umsetzung mit Phosphorpentachlorid zeigt, daß dieses als Ampholyt in Phosphoroxychlorid aufzufassen ist.

Wegen der geringen Löslichkeit der in Phosphoroxychlorid unter basischer Reaktion dissoziierenden Stoffe[2] mußten ihre Ionenreaktionen in sehr stark verdünnten Lösungen studiert werden[1]. Auf der Suche nach anderen basischen Stoffen wurden nun organische Stickstoffbasen untersucht. Während z. B. Anilin oder Triäthylamin mit Phosphoroxychlorid zu vollkommen unlöslichen Produkten reagieren, zeigt die aus Pyridin und Phosphoroxychlorid entstehende Verbindung eine geringe Löslichkeit unter deutlicher elektrolytischer Dissoziation. Aus der Lösung bzw. Suspension kann eine Verbindung der Zusammen-

---

[1] IV.: *V. Gutmann*, Z. anorg. Chem. **270**, 179 (1952).

[2] *V. Gutmann*, Mh. Chem. **83**, 279 (1952); bei den in dieser Arbeit dargestellten Abb. 1, 2 und 3 soll die auf der Abszisse aufgetragene Größe richtig „Millimole pro Mol $POCl_3$" an Stelle von „Mol pro Mol $POCl_3$" heißen.

setzung $POCl_3 \cdot 2\,C_5H_5N$ isoliert werden. Die weiße Verbindung ist sehr hygroskopisch. Das Reaktionsvermögen ihrer Lösungen in Phosphoroxychlorid steht im Einklang mit folgender Dissoziation, nach der sie sich in bezug auf Pyridin wie ein binärer Elektrolyt verhält:

$$POCl_3 \cdot 2\,C_5H_5N + POCl_3 \rightleftharpoons 2\,[C_5H_5N \cdot POCl_2]^+ + 2\,Cl^-.$$

Unter dieser Annahme wurden die Leitfähigkeitsmessungen ihrer Lösungen in Phosphoroxychlorid bei hoher Verdünnung zur Ermittlung der

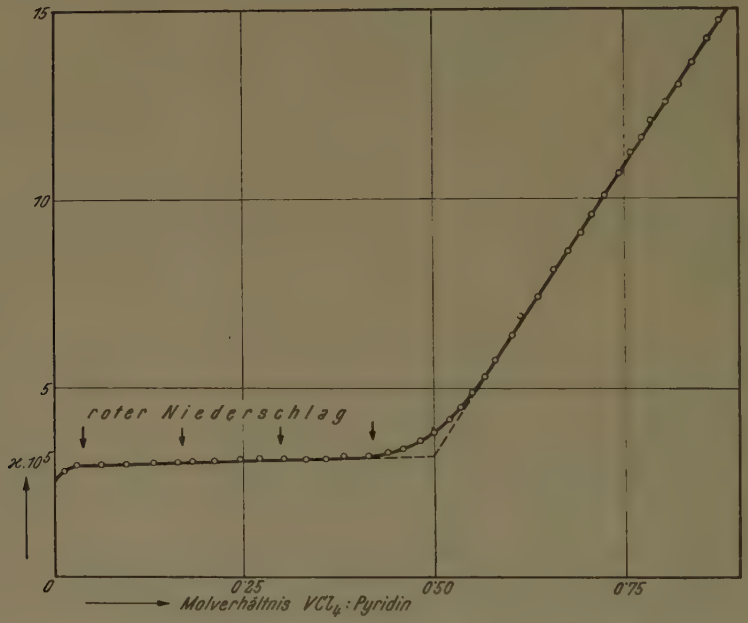


Abb. 1. Leitfähigkeitstitration in Phosphoroxychlorid bei 20°. Vorgelegt: 0,0206 g Pyridin in 25 g $POCl_3$. Titriert mit 0,032 m VCl_4-Lösung in $POCl_3$.

Dissoziationskonstante ausgewertet. Demnach ergab sich nach der Methode von *Fuoss*[3] die Dissoziationskonstante bei 20° zu $K_0 = 1{,}34 \cdot 10^{-4}$.

Nach diesem Dissoziationsgleichgewicht verhält sich Pyridin als Chloridionendonor. Da in Phosphoroxychlorid Säure-Basen-Reaktionen auf die Fundamentalreaktion der Chloridotropie zurückgeführt werden können[4] und in einem chloridotropen Solvosystem jeder Chloridionendonor als Base bezeichnet wird[4], stellt Pyridin in Phosphoroxychlorid eine Base dar, die stärker ist als z. B. Ammoniak in Wasser.

Das basische Verhalten des Pyridins in Phosphoroxychlorid ergibt

[3] *R. M. Fuoss*, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 488 (1935).
[4] *V. Gutmann* und *I. Lindqvist*, Z. physik. Chem. **203**, 250 (1954).

sich aus seinem Reaktionsvermögen mit sauren Elektrolyten dieses Solvosystems. So entsteht mit dem zur Chloridionenaufnahme befähigten Vanadintetrachlorid[5] eine in Phosphoroxychlorid schwer lösliche Verbindung, die 2 Mole Pyridin je Mol Vanadintetrachlorid enthält (Abb. 1):

$$2\,(C_5H_5NPOCl_2)Cl + VCl_4 = (C_5H_5NPOCl_2)_2VCl_6.$$

(2 Cl⁻; Base; Säure)

Ebenso werden Umsetzungen mit Antimonpentachlorid und Tantalpentachlorid beobachtet. Phosphoroxychlorid scheint daher ein geeignetes Solvens zur Bildung der noch unbekannten Chlorotantalate-V zu sein, worüber noch ausführlicher berichtet werden wird (Abb. 2).

Anderseits kann aber Pyridin in Phosphoroxychlorid auch mit Phosphorpentachlorid in Reaktion treten. Dieses ist bekanntlich ebenfalls zur Chloridionenabgabe (basische Reaktion) befähigt, da es mit Chloridionenakzeptoren, wie Antimonpentachlorid, Zinntetrachlorid, Titantetrachlorid und Bortrichlorid, zu Chlorokomplexen reagieren kann[6, 7], die das $(PCl_4)^+$-Ion enthalten dürften:

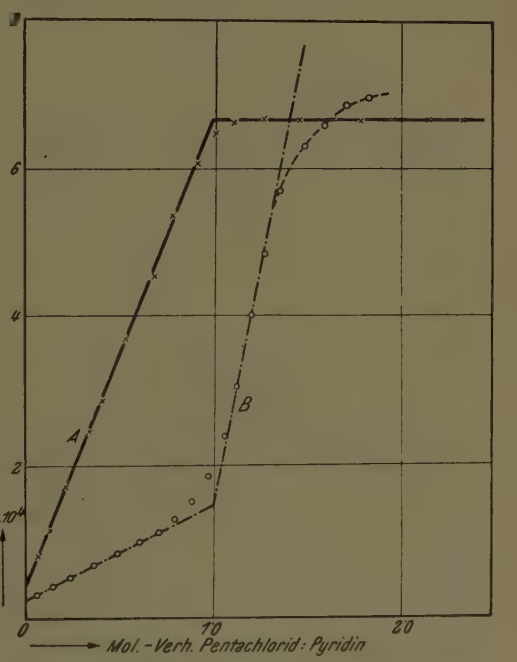


Abb. 2. Leitfähigkeitstitrationen in Phosphoroxychlorid bei 20°. Kurve *A*: Vorgelegt: 0,0325 g Pyridin in 26 g $POCl_3$. Titriert mit $TaCl_5$. Kurve *B*: Vorgelegt: 0,093 g Pyridin in 26,5 g $POCl_3$. Titriert mit PCl_5.

$$PCl_5 \rightleftharpoons PCl_4^+ + Cl^-.$$

Die Leitfähigkeit seiner Lösungen ist aber im Bereiche höherer Verdünnungen so gering, daß daraus seine Dissoziationskonstante nicht ermittelt werden konnte. Diese ist somit um mehrere Größenordnungen

[5] *V. Gutmann*, Mh. Chem. 85, 286 (1954).
[6] *W. L. Groeneveld*, Rec. trav. chim. Pays-Bas 71, 1152 (1952).
[7] *W. L. Groeneveld* und *A. P. Zuur*, Rec. trav. chim. Pays-Bas 72, 617 (1953).

geringer als die des Pyridins in Phosphoroxychlorid. Daher ist es möglich, daß Phosphorpentachlorid gegenüber dem wesentlich stärker basischen Pyridin schwach saure Funktionen ausüben und mit diesem in Reaktion treten kann. Wird nämlich Pyridin in Phosphoroxychlorid mit Phosphorpentachlorid konduktometrisch titriert, so entsteht ein deutlicher Knickpunkt nach Zugabe gleich molarer Mengen (Abb. 2). Es kann angenommen werden, daß Phosphorpentachlorid in diesem Falle zunächst Chloridionen akzeptiert und sich demnach als Ampholyt in Phosphoroxychlorid verhält:

$$(C_5H_5N \cdot POCl_2)Cl \;+\; PCl_5 \xrightarrow{Cl^-} (C_5H_5N \cdot POCl_2^+)PCl_6^-.$$

Da aber das Hexachlorophosphation sehr instabil ist[8] und im festen Zustand bisher nur im Kristall des festen Phosphorpentachlorids nachgewiesen werden konnte[9], treten beim Entfernen des Solvens die Ionen nur unter Austritt von Phosphoroxychlorid zur Verbindung $C_5H_5N \cdot PCl_5$ zusammen.

Experimenteller Teil.

Pyridin wurde über KOH aufbewahrt und unmittelbar vor Gebrauch 2mal unter Ausschluß von Feuchtigkeit destilliert.

Phosphoroxychlorid wurde, wie früher beschrieben, gereinigt[10].

Darstellung der Verbindung $POCl_3 \cdot 2\,C_5H_5N$: Beim Hinzufügen von Pyridin zu $POCl_3$ fällt ein weißer Stoff aus, der langsam an die Oberfläche steigt und daher nicht durch Zentrifugieren von der Lösung getrennt werden kann. Beim Versuch der Vakuumfiltration in einer ähnlichen Anordnung, wie sie von *Lindqvist* und *Andersson*[11] verwendet wurde, konnten nur schlecht kristallisierende Produkte erhalten werden. Da beim Entfernen des Solvens im Vak. auch die weiße Verbindung teilweise überging, wurde seine Isolierung aus der Suspension von wasserfreiem CCl_4 versucht. Dieser wurde vor Gebrauch durch Destillation über P_2O_5 entwässert. Verwendete man einen Überschuß $POCl_3$ oder gleich molare Mengen Pyridin und $POCl_3$ in CCl_4, so wurden nach der Filtration unter Feuchtigkeitsausschluß und Entfernen des Suspensionsmittels im Vak. ebenfalls schlecht kristallisierende Produkte erhalten, die der Zusammensetzung $POCl_3 \cdot 2\,C_5H_5N$ entsprachen. Das darüber hinausgehende Phosphoroxychlorid war also nicht zur Verbindungsbildung befähigt. Wurden nun die für diese Verbindung berechneten Mengen oder ein Überschuß an Pyridin verwendet, so entstanden Produkte derselben Zusammensetzung. Das rein weiße Produkt zeigt unter Ausschluß von Feuchtigkeit keinen Geruch nach $POCl_3$, unterliegt aber an feuchter Luft der Hydrolyse, wobei die Kristalle zerfließen. In Wasser geht die Verbindung unter Bildung von Phosphorsäure in Lösung.

[8] *V. Gutmann*, Mh. Chem. **83**, 583 (1952).

[9] *D. Clark, H. M. Powell* und *A. F. Wells*, J. Chem. Soc. London **1942**, 642.

[10] *V. Gutmann*, Mh. Chem. **83**, 164 (1952).

[11] *I. Lindqvist* und *L. H. Andersson*, Acta Chem. Scand. **8**, 128 (1954).

Zur Analyse wurde mit Wasser zersetzt, P nach der Molybdatmethode und Cl als AgCl bestimmt. Zur Pyridinbestimmung wurde eine andere Probe über NaOH der Destillation unterworfen, wobei Pyridin in eine vorgelegte 0,1 n HCl destillierte, die dann mit 0,1 n NaOH zurücktitriert wurde. Gef.: P 9,7, 10,0%; Cl 34,0, 34,2%, Pyridin 51,1, 50,7%; ber. für $POCl_3 \cdot 2\,C_5H_5N$: P 9,9, Cl 34,2 und Pyridin 50,8%.

Leitfähigkeitsmessungen: Ausführung und Auswertung der Leitfähigkeitsmessungen sowie die Ausführung der konduktometrischen Titrationen wie an anderer Stelle näher beschrieben[12].

Herrn Professor *Klemenc* wird für die Förderung der Arbeit bestens gedankt.

[12] *V. Gutmann*, Mh. Chem. 85, 491 (1954).

Über das 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithian.

IV. Mitteilung über α-Ketomercaptane.

Von

O. Hromatka und R. Haberl.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 2 Abbildungen.

(Eingelangt am 8. Juli 1954.)

In Fortsetzung früherer Untersuchungen wurden 1-Mercaptobutanon-(2) und verschiedene Derivate dieser Verbindung hergestellt. Unter Wasserabspaltung bildet sich das 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithian, das bei der Oxydation ein 1,4-Bisdioxyd liefert. Durch den Vergleich der UR-Spektren mit denen der entsprechenden 2,5-Dimethylderivate wurde die Konstitution bewiesen.

Die Arbeit von *Bacchetti* und Mitarbeitern[1] über das 1-Mercaptobutanon-(2) veranlaßt uns, über Ergebnisse auf dem gleichen Arbeitsgebiete zu berichten, die in der Dissertation des einen von uns[2] enthalten waren.

Erst in jüngster Zeit wurde uns — durch freundliches Entgegenkommen von Herrn *L. Schotte*, Uppsala — auch die im Zentralblatt nicht referierte Dissertation von *B. Groth*[3] zur Verfügung gestellt, der 3-Mercapto-butanon-(2) durch Umsetzung von 3-Chlor-butanon-(2) mit Dithiokohlensäure-(O)-glykolester und anschließende alkalische Spaltung erhielt. Zum Unterschied von den zitierten Autoren bereiteten wir die α-Mercaptoketone ausschließlich durch Umsetzung der α-Halogenketone mit wäßrigen Lösungen von Natriumhydrogensulfid und folgten dabei der in unseren früheren Mitteilungen beschriebenen Arbeitsweise.

---

[1] *T. Bacchetti, A. Sartori* und *A. Fiecchi*, Gazz. chim. ital. **83**, 1031 (1953).

[2] *R. Haberl*, Dissertation Univ. Wien (Februar 1953).

[3] *B. Groth*, Inaugural-Dissertation „Über α-Mercaptoketone und verwandte Stoffe". Kgl. Techn. Hochschule Stockholm (1926).

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des l-Mercapto-butanon-(2) diente l-Chlor-butanon-(2), das aus den höher siedenden Anteilen des nach *Kling*[4] sowie *Forster* und *Fierz*[5] gewonnenen Chlorierungsproduktes von Methyläthylketon dargestellt wurde. Auf Grund einer größeren Versuchsreihe vermuten wir, daß sich unreines l-Chlor-butanon-(2) bei längerem Stehen oder bei wiederholter Destillation unter Atmosphärendruck in 3-Chlorbutanon-(2) umlagern kann, wodurch die ursprüngliche Ausbeute verringert wird. Reines l-Chlor-butanon-(2) vom Sdp. 134 bis 136° zeigt dagegen auch bei längerem Stehen keine Veränderung. Für die Umsetzung mit Natriumhydrogensulfid begnügten wir uns, eine aus dem Chlorierungsprodukt frisch destillierte Fraktion vom Sdp. 130 bis 140° zu verwenden, doch gibt auch reines l-Chlor-butanon-(2) dieselben Ergebnisse.

Bacchetti und Mitarbeiter geben im experimentellen Teil ihrer Arbeit für l-Mercapto-butanon-(2) einen $Sdp._{0.04}$ 60° an. Wir selbst fanden 49 bis 50° bei 10 Torr (*B. Groth*: 65°/16 Torr) und vermuten, daß das Reaktionsprodukt der italienischen Autoren zwar l-Mercapto-butanon enthielt und daher die SH-Reaktion und ein S-(2,4-Dinitrophenyl)-l-mercapto-butanon-(2) gab, daß aber die Hauptmenge ihres hochsiedenden Destillats eine andere Verbindung ist. Diese kann beispielsweise Bis-(butanon-2-yl-1)-sulfid sein, das wir bei der gleichen Reaktion als Nebenprodukt erhielten und im Kugelrohr bei einer Luftbadtemperatur von 80 bis 90° und 0,1 Torr destillierten. Es ist aber auch möglich, daß das l-Mercapto-butanon-(2) bereits weitgehend in 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithian übergegangen war, für das wir einen $Sdp._{10}$ 106°, *Bacchetti* und Mitarbeiter übereinstimmend 124 bis 125°/15 Torr fanden. In der Arbeit von *Bacchetti* fällt weiters auf, daß bei der Herstellung des 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithians ein ätherlösliches Produkt vom Sdp. 35 bis 40°/15 Torr erhalten wurde, aus dem dann nach wiederholter Destillation das Diäthyl-endoxy-dithian entstand. Wir nehmen an, daß die Verbindung Sdp. 35 bis 40°/15 Torr das richtige l-Mercapto-butanon-(2) war.

Das nach unserer Methode erhaltene Mercapto-butanon charakterisierten wir durch seine S-p-Nitrobenzoylverbindung. Dieses Derivat mit geschützter Sulfhydrylgruppe bildet auch ein 4-Phenylsemicarbazon. Mit Phenylhydrazin gibt l-Mercapto-butanon-(2) nicht das erwartete Phenylosazon des Äthylglyoxals, sondern das des Diacetyls. Es tritt bei dieser Reaktion also eine ähnliche Umlagerung ein, wie sie *Hibbert*[6] für das 3-Oxy-1-(4-oxy-3-methoxyphenyl)-propanon-(2) in l-Oxy-1-(4-oxy-3-methoxyphenyl)-propanon-(2) beschrieben hatte. Nach Ansicht von

[4] *A. Kling*, C. r. acad. sci., Paris **140**, 313 (1905).
[5] *M. O. Forster* und *H. E. Fierz*, J. Chem. Soc. London **93**, 675 (1908).
[6] *A. M. Eastham*, *H. E. Fisher*, *M. Kulka* und *H. Hibbert*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1208 (1947).

Hibbert handelt es sich bei dieser Reaktion um eine Allylumlagerung, die einen stabileren Benzointyp schafft. Die Übertragung dieser Ansichten auf 1-Mercapto-butanon-(2) ergibt folgenden Mechanismus der Umlagerung:

$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2SH \rightleftharpoons CH_3 \cdot CH{=}C(OH) \cdot CH_2SH \rightarrow$$
$$CH_3 \cdot CH(SH) \cdot C(OH){=}CH_2 \rightleftharpoons CH_3 \cdot CH(SH) \cdot CO \cdot CH_3.$$

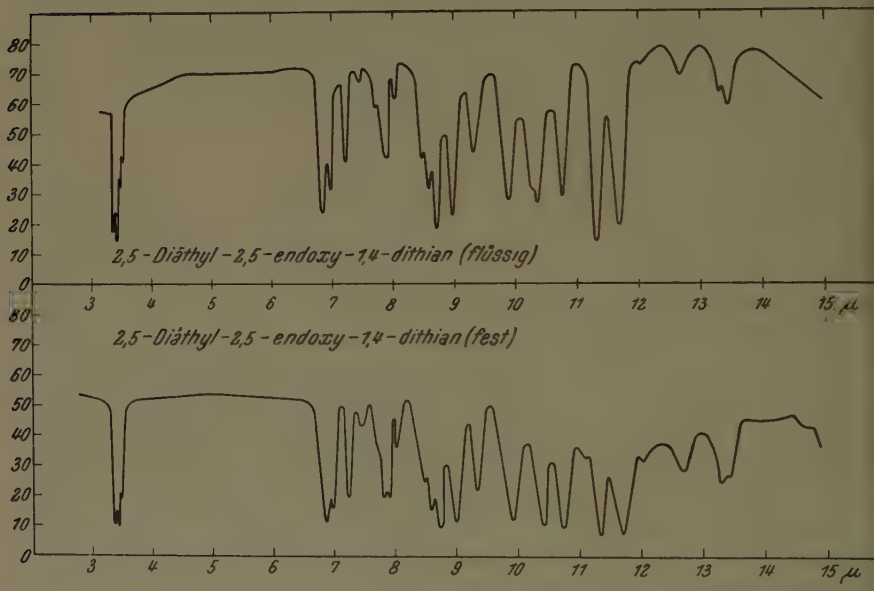


Abb. 1.

Letztere Verbindung reagiert dann wie ein Ketol mit Phenylhydrazinacetat unter Bildung von Diacetyl-phenylosazon.

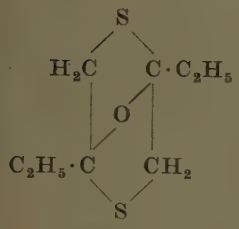
Die Bildung des 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithians (I) erfolgt sehr leicht. Es konnte in kristallisierter Form vom Schmp. — 23° erhalten werden. Nach den von uns in der III. Mitteilung[7] angestellten Betrachtungen über den sterischen Aufbau der Endoxydithiane dürfte die Verbindung einheitlich sein.

Von der Substanz wurden sowohl in fester als auch in flüssiger Form UR-Spektren aufgenommen (Abb. 1) und mit den analogen Spektren des 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithians verglichen. Die Spektren zeigen eine bemerkenswerte Ähnlichkeit, die jeden Zweifel an der Konstitutionsformel ausschließt.

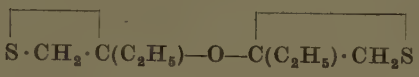
Auch *B. Groth* hatte in der vorerwähnten Dissertation ein Produkt

[7] *O. Hromatka* und *R. Haberl*, Mh. Chem. **85**, 830 (1954).

vom $Sdp._{0,3}$ 54 bis 55° beschrieben, das aus l-Mercapto-butanon-(2) durch Wasserabspaltung entstand und dem er die Struktur II zuschrieb. Aber bereits *L. Schotte*[8] hatte auf Grund der Arbeiten von *Hromatka* und *Engel*[9] die Formel von *Groth* durch die Formel I ersetzt.



I



II

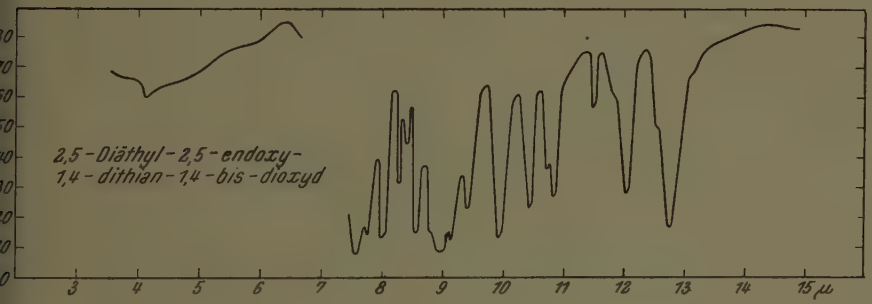


Abb. 2.

Die Oxydation des 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithians mit Kaliumpermanganat ließ sich in wäßrigem Medium nicht durchführen, gelang aber in Eisessig, den auch *Bacchetti* als Lösungsmittel verwendet hatte. Wir erhielten 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1,4-bisdioxyd vom Schmp. 194°. Die Konstitution dieses Disulfons wurde durch Aufnahme des UR-Spektrums (Abb. 2) erhärtet, das große Ähnlichkeit mit dem in der III. Mitteilung (l. c.) angegebenen Spektrum des 2,5-Dimethyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1,4-bisdioxyds aufweist, dessen Struktur *Hromatka* und *Engel* durch Abbau bewiesen hatten.

Experimenteller Teil.

1-Mercapto-butanon-(2).

Zu einer durch Einleiten von H_2S bei 0° in eine Lösung von 15,0 g NaOH in 150 ml Wasser erhaltenen Lösung von Natriumhydrogensulfid wurde unter starkem Rühren und Kühlen auf 0° 30,0 g l-Chlorbutanon-(2) während

[8] *L. Schotte*, Ark. Kemi **3**, 397 (1951).
[9] *O. Hromatka* und *E. Engel*, Mh. Chem. **78**, 38 (1947).

30 Min. zugetropft und weitere 15 Min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 3mal mit je 50 ml Äther extrahiert und die mit Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung im Vak. eingedampft. Bei der Destillation des Rückstandes wurde das gewünschte 1-Mercapto-butanon-(2) bei 10 Torr und 49 bis 50° in einer Ausbeute von 10,0 g (68,2% d. Th.) erhalten. Der Rückstand gab Bis-(butanon-2-yl-1)-sulfid, siehe unten.

S-p-Nitrobenzoylverbindung: 2,0 g 1-Mercaptobutanon-(2) in 100 ml Pyridin mit 5,0 g p-Nitrobenzoylchlorid kurz erwärmt, in Wasser aufgenommen, ausgeäthert und der Ätherauszug mit verd. Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, von p-Nitrobenzoesäureanhydrid filtriert, eingedampft und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 87°. Ausbeute 1,5 g (31,5% d. Th.).

Zur Analyse bei 35° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{11}H_{11}O_4NS$. Ber. C 52,16, H 4,38, N 5,53, S 12,66.
Gef. C 51,95, 52,12, H 4,12, 4,24, N 5,02, S 12,36, 12,31.

S-p-Nitrobenzoyl-1-mercapto-butanon-(2)-4-phenyl-semicarbazon: 0,4 g S-p-Nitrobenzoylverbindung in 15 ml warmem Alkohol gelöst und mit 0,5 g 4-Phenylsemicarbazid · HCl in 15 ml Wasser versetzt. Gelbe Nadeln aus Essigester umkristallisiert, Schmp. 191°.

Zur Analyse bei 80° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{18}H_{18}O_4N_4S$. Ber. C 55,95, H 4,70, S 8,30.
Gef. C 55,80, 55,88, H 4,62, 4,63, S 8,37, 8,33.

Umsetzung von 1-Mercapto-butanon-(2) mit Phenylhydrazin.

2,0 g 1-Mercapto-butanon-(2) in 20 ml Alkohol mit 10 ml Phenylhydrazin in 20 ml 50%iger Essigsäure 1 Std. am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach einigen Stdn. wurden die gebildeten Kristalle abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,1 g (22% d. Th.). Aus Essigester hellgelbe Kristalle vom Schmp. 250°. Durch Mischschmp. mit dem Osazon des Diacetyls identifiziert.

Bis-(butanon-2-yl-1)-sulfid.

Der bei der Herstellung von 1-Mercapto-butanon-(2) verbliebene Destillationsrückstand wurde im Kugelrohr bei 0,1 Torr und einer Luftbadtemp. von 80 bis 90° destilliert und aus Benzin (Sdp. 70 bis 90°) umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 63°.

Zur Analyse bei 35° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_8H_{14}O_2S$. Ber. C 55,14, H 8,10, S 18,40.
Gef. C 55,77, 55,71, H 7,95, 8,09, S 18,79, 18,94.

4-Phenylsemicarbazon: 2,0 g Bis-(butanon-2-yl-1)-sulfid in 25 ml Alkohol mit der Lösung von 6,5 g 4-Phenylsemicarbazid · HCl in 25 ml Wasser einige Stdn. stehen lassen. Farblose Kristalle, mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 4,3 g (85% d. Th.). Aus Essigester umkristallisiert, Schmp. 198°.

Zur Analyse bei 80° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{22}H_{28}O_2N_6S$. Ber. C 59,97, H 6,40, S 7,28.
Gef. C 59,96, 59,95, H 6,37, 6,42, S 7,49, 7,42.

2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithian.

10,0 g 1-Mercapto-butanon-(2) 1 Std. am siedenden Wasserbad erhitzt, in wenig Äther aufgenommen, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 10 Torr destilliert.

1. Fraktion: Sdp. 42 bis 50°, 2,6 g 1-Mercapto-butanon-(2).

2. Fraktion: Sdp. 106°, 4,9 g 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithian (55% d. Th.). Hellgelbes Öl.

Rückstand destilliert bis 200° Ölbadtemp. nicht. Fraktion 2 im doppelten Vol. einer Methanol-Petroläther-Mischung (10 : 1) gelöst und durch Kühlung mit Kohlensäureschnee-Aceton kristallisiert. Zur Entfernung von Lösungsmittelresten wurde die Verbindung im Kugelrohr im Vak. destilliert. Farbloses, campherartig riechendes Öl, Schmp. — 23°.

$C_8H_{14}OS_2$. Ber. C 50,48, H 7,42, S 33,69.
Gef. C 50,45, 50,54, H 7,39, 7,33, S 33,74, 33,59.

2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithian-1,4-bis-dioxyd.

Die Oxydation des 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithians mit $KMnO_4$ in Wasser oder Aceton bewährte sich nicht; ebenso wenig die Oxydation mit 25%igem Perhydrol. 4,5 g 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithian in 35 ml Eisessig gelöst und während 75 Min. unter Kühlung mit Leitungswasser mit 10,0 g feinst gepulvertem $KMnO_4$ versetzt. Nach weiteren 15 Min. Rühren wurde der Eisessig im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und der Braunstein durch Einleiten von SO_2 gelöst. Farblose Kristalle wurden abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 3,0 g (50% d. Th.). Durch Sublimation im Hochvak. in einem Kugelrohr keine vollständige Reinigung. Aus Alkohol farblose Kristalle, Schmp. 194°.

Zur Analyse bei 80° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_8H_{14}O_5S_2$. Ber. C 37,78, H 5,50, S 25,21.
Gef. C 37,96, 37,97, H 5,66, 5,70, S 25,32, 25,44.

Für die Aufnahme und Diskussion der UR-Spektren danken wir den Herren Dr. *H. Tschamler*, Dr. *R. Leutner* und *F. Grass* herzlich.

Sämtliche Analysen wurden von den Herren Dr. *H. Wagner* und Dr. *W. Padowetz* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.

Über das 2,5-Dioxy-1,4-dithian.

V. Mitteilung über α-Oxomercaptane.

Von

O. Hromatka und **R. Haberl.**

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 3 Abbildungen.

(Eingelangt am 14. August 1954.)

In Fortsetzung unserer Arbeiten wurde versucht, das 2,5-Endoxy-1,4-dithian als den Grundkörper dieses bicyclischen Ringsystems herzustellen. Die Bemühungen blieben bisher erfolglos; doch wurde eine einfache Darstellungsmethode für das 2,5-Dioxy-1,4-dithian gefunden. Die Reaktion dieser Verbindung mit Semicarbazid führt zu einem Derivat, das als erster Vertreter des Ringsystems eines 2,5-Endimino-1,4-dithians angesprochen wurde. Mit Phenylhydrazin entsteht dementsprechend das N-Anilido-2,5-endimino-1,4-dithian, während mit Anilin ein 2,5-Dianilido-1,4-dithian erhalten wurde. Die Reaktion mit α-Methyl-phenylhydrazin wurde erörtert. Zur Konstitutionsbestimmung der erhaltenen Produkte wurden besonders die hydrierende Desulfurierung und die Diskussion der UR-Spektren herangezogen.

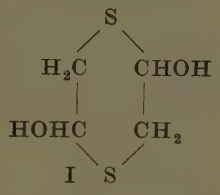
Bei unseren Untersuchungen[1–4] über die aus α-Ketomercaptanen entstehenden, mit Alkylen substituierten 2,5-Endoxy-1,4-dithiane hatten wir die Absicht, über den Mercaptoacetaldehyd auch den Grundkörper der Reihe, das 2,5-Endoxy-1,4-dithian selbst, zu synthetisieren. In einer zwischenzeitlich erschienenen Arbeit beschrieben *Hesse* und *Jörder*[5] erstmals das 2,5-Dioxy-1,4-dithian (I), das sie durch Umsetzung von

---

[1] *O. Hromatka* und *E. Engel*, Mh. Chem. **78**, 29 (1947).
[2] *O. Hromatka* und *E. Engel*, Mh. Chem. **78**, 38 (1947).
[3] *O. Hromatka* und *R. Haberl*, Mh. Chem. **85**, 830 (1954).
[4] *O. Hromatka* und *R. Haberl*, Mh. Chem. **85**, 1082 (1954).
[5] *G. Hesse* und *J. Jörder*, Ber. dtsch. chem. Ges. **85**, 924 (1952).

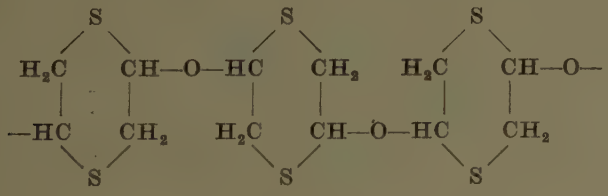
Benzylmercaptan mit Bromacetal und reduktive Spaltung des entstandenen Benzylmercapto-acetaldehyd-diäthylacetals erhalten hatten.

Wir versuchten in der vorliegenden Arbeit, die Synthese des 2,5-Endoxy-1,4-dithians analog zur Darstellung seiner Homologen, also durch Umsetzung von wäßrigem Natriumhydrogensulfid mit Chloracetaldehydhydrat, durchzuführen. Dabei sollte primär entstehender Mercaptoacetaldehyd unter Wasseraustritt in das bicyclische Ringsystem übergehen. Entgegen unseren Erwartungen wurde aber keine der beiden Verbindungen isoliert; die Synthese führte vielmehr auf einem recht einfachen Wege zu der von *Hesse* und *Jörder* beschriebenen Verbindung I, die für unsere weiteren Umsetzungen eine wichtige Schlüsselsubstanz war.



Es ist vielleicht bemerkenswert, daß *Hesse* aus *Brom*acetal und Natriumhydrogensulfid nicht Verbindung I, sondern 3,5-Dioxy-1,4-thioxan erhalten hatte.

Unsere Versuche, aus den beiden Oxygruppen der Verbindung I durch Wasserabspaltung zum 2,5-Endoxy-1,4-dithian zu gelangen, schlugen fehl. Beim Erhitzen spaltet sich zwar ungefähr die berechnete Menge Wasser ab, doch vermutlich in intermolekularer Reaktion unter Ausbildung einer harzartigen Substanz, für die wir die Formel II vorschlagen. Auch azeotrope Destillation mit Xylol oder Einwirkung saurer, wasserentziehender Mittel, wie P_2O_5, Borfluorid-ätherat u. a., waren erfolglos.



II

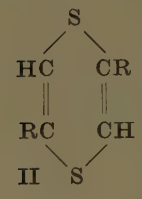
Während die Bildung des 2,5-Endoxy-1,4-dithian-Ringsystems für niedere aliphatische α-Ketomercaptane charakteristisch zu sein scheint, nimmt der hypothetische Mercaptoacetaldehyd eine Mittelstellung zwischen diesen und solchen α-Ketomercaptanen ein, die in α-Stellung zur Oxogruppe einen negativierenden Rest tragen; letztere, wie der hypothetische α-Mercaptoacetessigsäureäthylester[6] und auch Phenacylmercaptan[7], bilden unter Wasserabspaltung das Ringsystem des „Dithiens" (II)[8]. Die

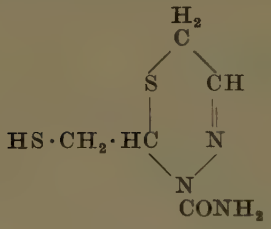
[6] *M. Steude*, Ann. Chem. **261**, 44 (1891).

[7] *B. Groth*, Ark. Kemi (Mineral. Geol.) **9**, Nr. 1, 1 (1924); Chem. Zbl. **1924 I**, 1036.

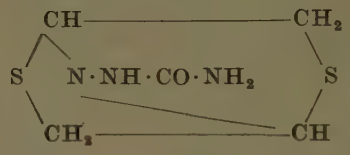
[8] In diesem Zusammenhange sei auf die uneinheitliche Bezeichnung dieses Ringsystems in der Literatur verwiesen. Neben Dithien werden Namen,

Übereinstimmung der von *Hesse* und uns auf verschiedenen Wegen erhaltenen Verbindung I konnte auch durch das gleiche Reaktionsprodukt mit Semicarbazid · HCl bewiesen werden. *Hesse* und *Jörder* schrieben ihm wegen einer schwachen Farbreaktion auf die SH-Gruppe die Formel III zu und vermuten seine Bildung durch einseitige Ringaufspaltung und neuen Ringschluß. Wir schlagen demgegenüber Formel IV eines N-Ureido-2,5-endimino-1,4-dithians vor, für die wir folgende Beweise anführen: Die Verbindung ist in Lauge unlöslich; erst beim Kochen tritt Lösung unter Dunkelfärbung ein, doch kann durch Ansäuern das Ausgangsprodukt nicht wieder erhalten werden.





III



IV

Auch das UR-Spektrum (Abb. 1) spricht für dieses Formelbild. Eine bei zirka 3,9 μ liegende SH-Bande fehlt. Die Banden des Spektrums bei 5,95 μ und 6,35 μ rühren von der im Semicarbazid vorliegenden Gruppierung —$CONH_2$ her. Zum Vergleich wurde das Spektrum des Acetonsemicarbazons (Abb. 2) aufgenommen. In diesem sind zwei starke Banden bei 5,95 μ und 6,45 μ vorhanden, die der —$CONH_2$-Gruppe zugeordnet werden können. Außerdem findet sich im UR-Spektrum des Acetonsemicarbazons noch eine bei 6,17 μ liegende mittelstarke Bande, die von der C=N-Dehnfrequenz herrührt. Diese Bande fehlt dagegen im Spektrum der Verbindung IV.

Endlich wurde bei der hydrierenden Desulfurierung mit *Raney*-Nickel das 1,1-Diäthylsemicarbazid erhalten. Dies sehen wir als wichtigsten Beweis für die Struktur IV, einer 2,5-Endiminoverbindung, an.

Es entsprach unserem Ziele, statt einer Sauerstoff- eine Stickstoffbrücke zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 5 einzuführen. Deshalb wurde 2,5-Dioxy-1,4-dithian mit Phenylhydrazin, Anilin, Methyl-

---

wie Divinylendisulfid, 1,4-Dithiin und Biophen, verwendet. Auch wir halten es für richtig, bei der Nomenklatur an das viel bekanntere 1,4-Dithian anzuknüpfen; allerdings muß dann die Bezeichnung *1,4-Dithiadien* lauten, da der Name Dithien nur eine Doppelbindung und Dithiin eine Dreifachbindung zum Ausdruck bringt. Diese Nomenklatur haben *H. H. Szmant* und *J. Dixon* J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4354 (1953), verwendet.

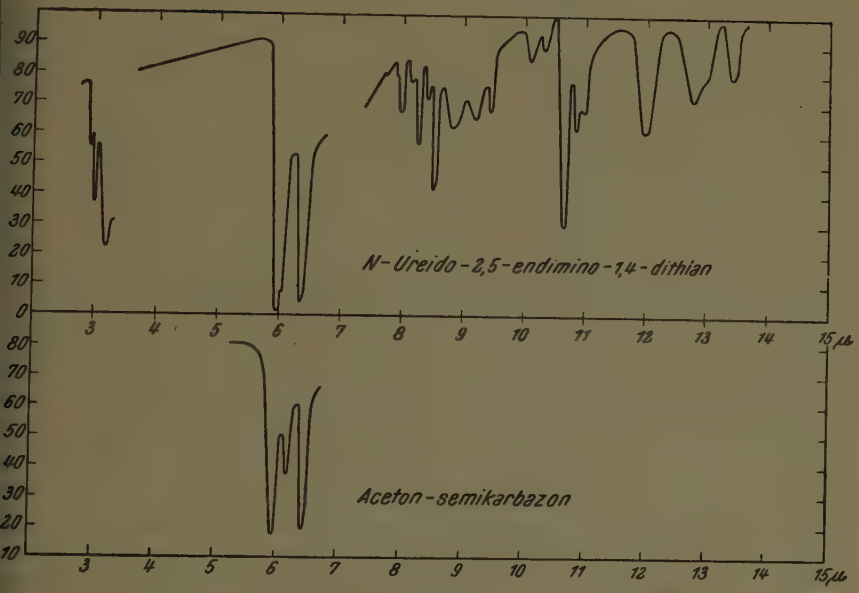


Abb. 1 und 2.

amin · HCl und α-Methylphenylhydrazin umgesetzt. Mit Phenylhydrazin entsteht ein Umsetzungsprodukt $C_{10}H_{12}N_2S_2$, für das die Konstitutionsformel V eines N-Anilido-2,5-endimino-1,4-dithians vorgeschlagen wird. Im UR-Spektrum (Abb. 3) dieser Verbindung ist keine SH-Bande zu

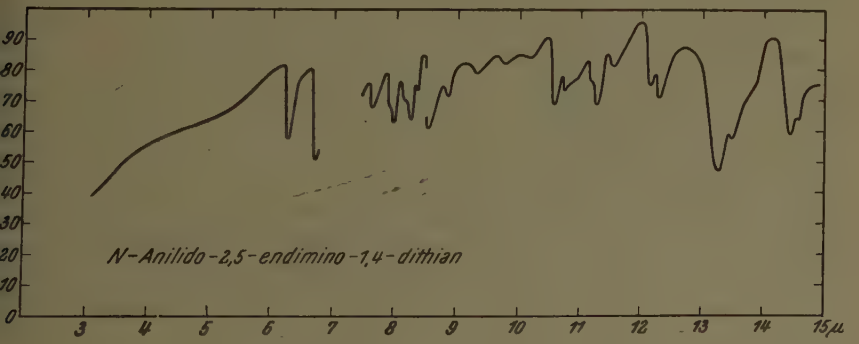
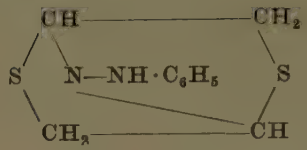
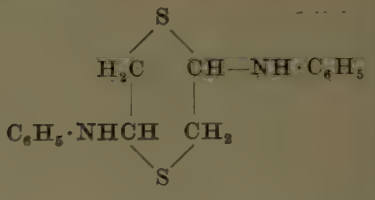


Abb. 3.

sehen. Die hydrierende Desulfurierung gab allerdings kein eindeutiges Ergebnis im Sinne der Bildung von Diäthyl-phenyl-hydrazin. Statt dessen wurde eine unbeständige Verbindung $C_8H_{10}N_2$ vom Schmp. 82° erhalten.



V



VI

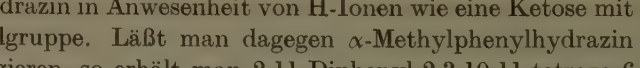
Doch ist die Konstitutionsformel V wegen ihres analogen Aufbaues zur Verbindung IV, deren Konstitution gesichert erscheint, sehr wahrscheinlich.

Als zweites Reaktionsprodukt obiger Umsetzung wurde das Phenylosazon des Glyoxals erhalten.

Die Umsetzung von I mit Anilin führte zu einer Verbindung, in der jede der beiden acetalartigen Hydroxylgruppen mit je einem Molekül Anilin unter Wasseraustritt reagiert hatte. Die Formel VI eines 2,5-Dianilido-1,4-dithians konnte durch Bildung von Äthylanilin bei der hydrierenden Desulfurierung sichergestellt werden.

Bei der Reaktion von 2,5-Dioxy-1,4-dithian mit Methylamin · HCl in 70%igem Äthanol wurde statt eines N-haltigen Produktes das 2,5-Diäthoxy-1,4-dithian erhalten, das schon *Hesse* und *Jörder* durch längeres Aufbewahren von Mercaptoacetaldehydacetal erhalten hatten. Die große Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppen in Verbindung I findet darin ihren Ausdruck, daß die Verätherung, vermutlich unter dem katalysierenden Einfluß von Methylammoniumchlorid, bereits in verdünntem Alkohol erfolgt. Auf das in geringer Menge entstandene stickstoffhaltige Nebenprodukt soll hier ebensowenig eingegangen werden, wie auf das mit n-Butylamin erhaltene Reaktionsprodukt.

Setzt man Verbindung I mit α-Methyl-phenylhydrazin-acetat in verd. Alkohol um, so erhält man nur das α-Methyl-phenylosazon des Glyoxals. Es erfolgte also zuerst eine Aufspaltung von Verbindung I in 2 Mole Mercaptoacetaldehyd und letzterer reagierte mit α-Methyl-phenylhydrazin in Anwesenheit von H-Ionen wie eine Ketose mit primärer Hydroxylgruppe. Läßt man dagegen α-Methylphenylhydrazin als freie Base reagieren, so erhält man 2,11-Diphenyl-2,3,10,11-tetraza-6,7-dithia-dodekadien-(3,9) (VII), dessen Konstitutionsformel aus folgenden Er-



VII

gebnissen der hydrierenden Desulfurierung bewiesen wurde: 1. Bildung von Methylanilin analog dessen Bildung aus dem Methylphenylhydrazon

des Acetaldehyds mit *Raney*-Nickel im Modellversuch. 2. Bildung von 2,10-Diphenyl-2,3,9,10-tetraza-6-thia-undekadien-(3,8), das aus Diacetalylsulfid[9] mit α-Methyl-phenylhydrazin synthetisch erhalten und mit dem Abbauprodukt identifiziert wurde. Die Bildung der Verbindung VII ist verständlich, da keine H-Ionen anwesend waren, die nach *Kenner* und *Coulthard-Knight*[10] für die Bildung der Osazone nötig sind. Die leichte Oxydierbarkeit der SH-Gruppe im α-Methyl-phenylhydrazon des Mercaptacetaldehyds erklärt die Bildung des Disulfids VII.

Die oben beschriebenen Versuche zeigen eine vielseitige Reaktionsfähigkeit des 2,5-Dioxy-1,4-dithians, besonders mit Verbindungen, die eine NH_2-Gruppe enthalten. Über die Reaktionen von α-Ketomercaptanen, wie z. B. Acetonylmercaptan usw., mit solchen Basen soll später berichtet werden. Bei dieser Gelegenheit werden auch Vergleiche mit den in der Dissertation von *Groth*[11] erwähnten Umsetzungsprodukten möglich sein.

Experimenteller Teil.

2,5-Dioxy-1,4-dithian.

Zu einer durch Einleiten von H_2S bei 0° in eine Lösung von 50,0 g NaOH in 500 ml Wasser erhaltenen Lösung von Natriumhydrogensulfid wurde unter starkem mechanischem Rühren und Eiskühlung 100,0 g Chloracetaldehydhydrat während 45 Min. zugetropft und weitere 20 Min. gerührt. Schon nach kurzer Zeit begannen sich farblose Kristalle abzuscheiden. Anschließend wurde abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 50,0 g (61% d. Th.), Schmp. 151° aus Alkohol.

$C_4H_8O_2S_2$. Ber. C 31,56, H 5,30, S 42,12.
Gef. C 31,57, 31,49, H 5,48, 5,35, S 41,97, 42,14.

Hydrierende Desulfurierung von N-Ureido-2,5-endimino-1,4-dithian (IV).

In einem 500-ml-Sulfurierkolben, der mit mech. Rührer, Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler versehen war, wurden 4,0 g IV und *Raney*-Nickel aus 60 g Legierung in 150 ml Äthanol unter starkem Rühren zum Sieden erhitzt. Währenddessen wurde durch das Reaktionsgefäß Stickstoff in 20 ml Wasser geleitet, das mit 2 Tropfen 0,1 n HCl und 2 Tropfen Methylorange versetzt war. Nach 4 Stdn., bei Indikatorumschlag, wurde die Reaktion abgebrochen, vom *Raney*-Nickel abfiltriert und das Filtrat im Vak. eingedampft. 1,3 g (47,5% d. Th.) 1,1-Diäthylsemicarbazid vom Schmp. 148 bis 149° aus Benzin. Mischschmp. mit einem nach *E. Fischer*[12] dargestellten Präparat lag ohne Depression bei 148 bis 149°.

---

[9] *E. Fischer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1070 (1909), modifiziert nach *R. O. Coghill*, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 801 (1937).

[10] *J. Kenner* und *E. Coulthard-Knight*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 341 (1936).

[11] *B. Groth*, Inaugural-Dissertation, Org.-chem. Lab. Kgl. Techn. Hochschule Stockholm (1926).

[12] *E. Fischer*, Ann. Chem. **199**, 312 (1879).

N-Anilido-2,5-endimino-1,4-dithian (V).

1,0 g I wurde in 30 ml siedendem Alkohol gelöst, mit 2,0 g Phenylhydrazin in 30 ml 50%iger Essigsäure versetzt, 10 Stdn. auf Eis gestellt und abgesaugt. 1,1 g V (74,5% d. Th.). Schmp. 167° aus Essigester.

$C_{10}H_{12}N_2S_2$. Ber. C 53,54, H 5,39, N 12,49, S 28,58.
Gef. C 53,38, 53,47, H 5,40, 5,33, N 12,39, 12,48, S 28,11, 28,22.

Das Filtrat wurde mit der doppelten Menge Wasser versetzt. Es bildete sich ein voluminöser gelber Niederschlag vom Glyoxalphenylosazon. Schmp. 166,5 bis 168,5° aus Dioxan. Mischschmp. mit einem aus Glyoxal dargestellten Präparat gab keine Depression.

Hydrierende Desulfurierung von V.

4,2 g V wurden analog IV mit *Raney*-Nickel aus 30 g Legierung in 150 ml Methanol 45 Min. bis zum Indikatorumschlag einer vorgelegten Salzsäure rückflußgekocht. Nach Abdestillieren des Methanols im Vak. hinterblieb ein Öl, das bei einer Luftbadtemp. von 85 bis 90° und 1 Torr im Kugelrohr destilliert wurde. 0,7 g Öl, das beim Abkühlen zu farblosen Kristallen erstarrte. Schmp. 82° aus wenig Ligroin.

Gef. C 71,00, H 4,08, N 20,86, 20,80.

Nach einigen Stdn. wandelte sich die Verbindung in eine rotbraune zähe Masse um.

2,5-Dianilido-1,4-dithian VI.

2,0 g I wurden in 10 ml Anilin 30 Min. auf 80° erhitzt. Es trat bald vollkommene Lösung und Abscheidung kleiner Wassertröpfchen ein. Anschließend wurde mit 60 ml Alkohol versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Ausbeute 6,0 g VI (40% d. Th.). Farblose Kristalle, Schmp. 188° aus Benzol.

$C_{16}H_{18}N_2S_2$. Ber. C 63,54, H 6,00, S 21,20.
Gef. C 63,92, 63,94, H 6,02, 5,97, S 20,92, 21,00.

Hydrierende Desulfurierung von VI.

2,0 g VI wurden 2 Stdn. mit *Raney*-Nickel aus 30 g Legierung in 150 ml Methanol analog IV behandelt. Hier trat kein Indikatorumschlag ein. Nach Abdestillieren des Methanols im Vak. blieben 0,7 g Äthylanilin (43,6% d. Th.) als Rückstand und wurden als p-Nitrobenzoylverbindung vom Schmp. 115 bis 116° sowie durch den Mischschmp. mit einem aus Äthylanilin dargestellten Präparat identifiziert.

2,5-Äthoxy-1,4-dithian.

5,0 g I wurden in 120 ml siedendem Alkohol gelöst, mit einer Lösung von 5,0 g Methylaminhydrochlorid in 30 ml Wasser versetzt und $^1/_2$ Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Hinzufügen von 250 ml Wasser wurde 3mal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt und die ätherischen Auszüge über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb ein gelbes, viskoses Öl, aus dem sich bei Eiskühlung farblose Kristalle abschieden. Diese wurden auf Ton abgepreßt, mit Alkohol gewaschen und aus wenig Petroläther umkristallisiert. Schmp. 92 bis 93°, Ausbeute 0,5 g (0,7% d. Th.).

Zur Analyse wurde bei 60° und 0,001 Torr sublimiert.

$C_8H_{16}O_2S_2$. Ber. C 46,12, H 7,74, S 30,78, OC_2H_5 43,26.
Gef. C 46,26, 46,48, H 8,08, 8,11, S 30,73, 30,55, OC_2H_5 40,80, 41,40.

Das bei Parallelversuchen entstandene Gemisch von 2,5-Diäthoxy-1,4-dithian und dem oben erwähnten Öl wurde in Alkohol aufgenommen und mit alkohol. Pikrinsäurelösung gefällt. Dabei wurden in geringer Menge gelbe Nadeln erhalten, die stark mit 2,5-Diäthoxy-1,4-dithian verunreinigt waren, so daß trotz oftmaligem Umkristallisieren kein Pikrat mit scharfem Schmp. isoliert werden konnte; der Schmp. des Pikrats lag höher als der von Methylamin-pikrat.

Glyoxal-α-methyl-phenylosazon.

0,5 g I wurden in 80 ml siedendem Alkohol gelöst, mit 1,5 g α-Methyl-phenylhydrazin in 20 ml 50%iger Essigsäure versetzt und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach 4 Tagen wurden 0,3 g (17,2% d. Th.) hellbraune, schuppenförmige Kristalle isoliert, die aus wenig Alkohol umkristallisiert einen Zersp. von 225° hatten. Der Mischschmp. mit einem aus Glyoxal dargestellten Präparat gab keine Depression.

$C_{16}H_{18}N_4$. Ber. C 72,15, H 6,81.
Gef. C 71,87, 71,93, H 6,76, 6,88.

2,11-Diphenyl-2,3,10,11-tetraza-6,7-dithia-dodekadien-3,9 (VII).

1,0 g I wurden in 100 ml heißem Alkohol gelöst, mit 2,0 g α-Methyl-phenylhydrazin versetzt und 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach 8 Tagen hatten sich farblose Kristalle von VII ausgeschieden. Ausbeute 1,0 g (42,4% d. Th.). Schmp. 81° aus wenig Alkohol.

$C_{18}H_{22}N_4S_2$. Ber. C 60,30, H 6,19, S 17,88, N 15,60.
Gef. C 59,86, 59,22, H 6,12, 5,99, S 18,09, 18,08, N 15,58, 15,58.

Hydrierende Desulfurierung von VII.

7,4 g VII wurden mit *Raney*-Nickel aus 60 g Legierung in 150 ml Methanol wie IV behandelt. Dauer zirka 45 Min., bis Umschlag des Indikators eintrat. Es wurde durch einen Heißwassertrichter vom *Raney*-Nickel heiß abfiltriert und das Methanol im Vak. auf 20 ml eingeengt. Ausgefallene Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet. 1,0 g 2,10-Diphenyl-2,3,9,10-tetraza-6-thia-undekadien-*(3,8)*, Schmp. 104 bis 105°. Farblose Platten aus Alkohol mit Tierkohle.

$C_{18}H_{22}N_4S$. Ber. C 66,22, H 6,79, N 17,16, S 9,82.
Gef. C 66,47, 66,56, H 6,66, 6,76, N 16,75, 16,88, S 10,05, 10,04.

Das methanol. Filtrat wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand bei einer Luftbadtemp. von 90 bis 95° und 0,8 Torr 2mal im Kugelrohr abdestilliert. Ausbeute 2,6 g Methylanilin, das als Pikrat identifiziert wurde und mit einem aus Methylanilin dargestellten Präparat keine Depression des Schmp. gab.

Behandlung von Acetaldehyd-α-methyl-phenylhydrazon mit Raney-Nickel.

5,0 g Acetaldehyd-α-methyl-phenylhydrazon wurden mit *Raney*-Nickel aus 60 g Legierung in 150 ml Methanol unter den Bedingungen des Abbaues von VII behandelt. Der Rückstand nach Abfiltrieren vom *Raney*-Nickel

und Abdestillieren des Methanols wurde bei einer Luftbadtemp. von 90 bis 95° und 1 Torr 2mal im Kugelrohr destilliert. Ausbeute 3,5 g Methylanilin, das als Pikrat identifiziert wurde.

2,10-Diphenyl-2,3,9,10-tetraza-6-thia-undekadien-(3,8).

5,0 g Diacetalylsulfid wurden mit 35 ml 0,1 n HCl versetzt und bei 40 bis 50° bis zur vollkommenen Lösung geschüttelt.

5,0 g α-Methyl-phenylhydrazin wurden mit verd. Essigsäure (10 : 15) bis pH 6 bis 7 versetzt. 2 ml obiger Aldehydlösung wurden mit 4 ml der α-Methyl-phenylhydrazinlösung versetzt, wobei sich sofort farblose Kristalle abschieden. Es wurden noch 5 ml obiger verd. Essigsäure hinzugefügt und nach 30 Min. abgesaugt. Ausbeute 0,1 g. Schmp. 104 bis 105° aus wenig Alkohol. Mischschmp. mit einem aus dem Abbau von VII erhaltenen Produkt ergab keine Depression.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von den Herren Dr. *H. Wagner* und Dr. *W. Padowetz* im Mikrolaboratorium des I. Chemischen Universitätslaboratoriums in Wien durchgeführt.

Für die Aufnahme der UR-Spektren und deren Auswertung danken wir den Herren Dr. *R. Leutner* und *F. Grass*.

Versuche über den Verlauf des Silbersalzabbaues mittels Brom bei den Pyridin-monocarbonsäuren.

Von

Friedrich Kuffner und **Cornelia Russo.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 25. Mai 1954.)

Die Silbersalze der drei isomeren Pyridin-monocarbonsäuren wurden dem Abbau mit Brom in Nitrobenzol unterworfen, doch konnten die erwarteten Brompyridine nicht bzw. nur in sehr geringen Mengen erhalten werden. Weitere in kleinen Mengen erhaltene Produkte lassen einen radikalischen Mechanismus wahrscheinlich erscheinen.

Bei der Einwirkung von Halogen auf Silbersalze organischer Säuren sind zwei Haupttypen zu unterscheiden. Beim ersten, welcher beim Jod vorwaltet, setzen sich 2 Atome Halogen mit 2 Molen Silbersalz unter Entwicklung eines Mols Kohlendioxyd um unter Bildung des „*Simonini*-Esters" (II), so genannt nach *A. Simonini*, der am hiesigen Institut diese Umsetzung vor etwa 60 Jahren studierte[1]. Dabei bildet sich als Zwischenprodukt ein Komplex[2] mit offenbar positivem Jod:

$$2\,R \cdot CO_2Ag + J_2 = AgJ + (R \cdot CO_2)_2AgJ, \qquad (I)$$

$$(R \cdot CO_2)_2AgJ = AgJ + CO_2 + R \cdot CO_2 \cdot R. \qquad (II)$$

Der genannte Komplex (I) kann präparativ verwendet werden, um nach *Prévost*[3] Olefine in die Diester (Dibenzoate z. B.) von α-Glykolen, oder nach *Birckenbach*[4]) in die Monoester von Jodhydrinen umzuwandeln. Eine verwandte Reaktion zeigt Jod auch bei Gegenwart von Pyridin[5].

---

[1] *A. Simonini*, Mh. Chem. **13**, 320 (1892); **14**, 81 (1893).
[2] *H. Wieland* und *F. G. Fischer*, Ann. Chem. **446**, 49 (1925).
[3] *Ch. Prévost*, C. r. acad. sci., Paris **186**, 1129 (1933).
[4] *L. Birckenbach, J. Goubeau* und *E. Berninger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 339 (1932).

Mit Brom oder Chlor tritt dagegen meist Reaktion im stöchiometrischen Verhältnis von 2 Atomen Halogen auf 1 Mol Silbersalz ein unter Bildung eines Acyl-hypobromits[6], das weiter unter Eliminierung des gesamten CO_2 1 Mol Halogenkohlenwasserstoff pro Mol Silbersalz liefert:

$$R \cdot CO_2Ag + Br_2 = AgBr + R \cdot CO \cdot OBr,$$

$$R \cdot CO \cdot OBr = RBr + CO_2.$$

Dieser Abbau um ein Kohlenstoffatom gelingt, wenn auch meist mit niedrigeren Ausbeuten, auch mit Quecksilber(I)- und Quecksilber(II)-salzen, ferner mit Thallium(I)- und Kaliumsalzen, wie insbesondere *C.* und *H. Hunsdiecker*[7] fanden, welche die präparativen Möglichkeiten dieser Methode genauer studiert haben.

Da der Abbau auch mit substituierten Säuren (α-Aminosäuren, α,ω-Dicarbonsäuren u. a. m.) durchgeführt werden kann, ergeben sich zahlreiche synthetische Anwendungen, die *Kleinberg* nach einer Zusammenstellung von *Hunsdiecker* aufzählt[8].

Während dieser Abbau in der aliphatischen und hydroaromatischen Reihe oft und mit gutem Erfolg angewandt wurde, ergaben sich bei aromatischen Säuren Schwierigkeiten, die heute weitgehend überwunden sind[6, 9]. Interessanterweise sind aber keine Arbeiten zu finden, in welchen er auf heterocyclische Carbonsäuren bzw. deren Salze angewandt wird.

Wir haben uns mit dem Bromabbau des nicotinsauren Silbers beschäftigt, weil wir hofften, in der recht preiswerten Nicotinsäure ein Ausgangsmaterial zur Darstellung des 3-Brompyridins zu finden; in der Folge haben wir dann auch die Picolin- und Isonicotinsäure in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen.

Die ersten Versuche wurden, wie üblich, in Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt; es zeigte sich jedoch, daß Silber-nicotinat bei Siedetemperatur dieses Lösungsmittels von Brom nicht angegriffen wird. Selbst bei einem über $1^1/_2$ Tage ausgedehnten Versuch konnten über 90% der eingesetzten Nicotinsäure zurückgewonnen werden. Bei einem Versuch ohne Lösungsmittel wurde die Temperatur auf 80° gesteigert, es konnte dabei aber keine CO_2-Abspaltung beobachtet und als einziges organisches Produkt Nicotinsäure gefunden werden.

Wir verwendeten nun für die weiteren Versuche als hochsiedendes, gegen Brom ziemlich beständiges Lösungsmittel Nitrobenzol, das übrigens

---

[5] *R. A. Zingaro, J. E. Goodrich, J. Kleinberg* und *C. A. Van der Werf*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 575 (1949).

[6] *W. Bockemüller* und *F. W. Hoffmann*, Ann. Chem. **519**, 165 (1935).

[7] *Cl.* und *H. Hunsdiecker*, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 291 (1942).

[8] *J. Kleinberg*, Chem. Rev. **40**, 381 (1947).

[9] *W. G. Dauben* und *H. Tilles*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3185 (1950).

für derartige Reaktionen schon verwendet wurde und für den Abbau günstig sein soll[10], vgl. dagegen [6].

Bei 4stünd. Erhitzen auf 140 bis 210° wurden 42,5% der theoretischen Menge CO_2 (als $BaCO_3$) gewonnen; mit dem Nitrobenzol destillierte eine kleine Menge 3,5-Dibrompyridin über, das als Reineckat, das 1 Mol Kristall-Nitrobenzol bindet, isoliert werden konnte. Bei einem anderen Versuche, bei welchem die Destillation des Nitrobenzols unterlassen wurde, konnte mit Pikrolonsäure eine Base gefällt werden, die vermutlich ein Dibrom-bipyridyl vorstellt. Die Ausbeuten an isolierbaren Verbindungen waren äußerst gering.

Auch beim Silbersalz der Picolinsäure begann die Kohlendioxydabspaltung erst bei 110°, so daß wir auf Versuche in CCl_4 verzichteten. Nach 6 Stdn., während welcher die Temperatur (in Nitrobenzol) auf 200° gesteigert wurde, waren hier 82% der berechneten Menge $BaCO_3$ erhalten worden. An organischen Reaktionsprodukten fand sich eine sehr kleine Menge des erwarteten 2-Brompyridins, ferner etwas Pyridin, das als Pikrat identifiziert wurde, und 2,2'-Bipyridyl.

Isonicotinsaures Silber ließ sich langsam bei 130 bis 225° abbauen (wobei 74% der möglichen Menge CO_2 gefunden wurden), doch konnten, außer zurückgewonnener Isonicotinsäure, keine organischen Reaktionsprodukte erhalten werden.

Die Frage, ob die Umsetzung der Silbersalze mit Halogen einem homolytischen oder heterolytischen Mechanismus folgt, wird seit langem diskutiert. Das Eintreten der *Walden*schen Umkehr[11] und eine Umlagerung im Kohlenstoffgerüst eines Brückenringsystems[12] wurden als Argumente für das Auftreten von Ionen gewertet, ein Fall von Racemisierung[13] ist als radikalischer Vorgang gedeutet worden, doch sind dagegen, leider ohne experimentelle Prüfung im konkreten Falle, Einwände erhoben worden, weil „AgBr als *Lewis*-Säure" eine nachträgliche Racemisierung verursacht haben könnte[12]. Eine interessante Zusammenschau über das Gebiet gab kürzlich *Rottenberg*[14], der monomolekulare Reaktionen diskutiert.

Eine typische Reaktionsweise der Radikale ist Umsetzung mit dem Lösungsmittel und insbesondere ihre Dimerisierung, und *H. Wieland* hat in zwei Fällen nach Verbindungen vom Typ R·R gesucht, nämlich Äthan und Diphenyl, sie aber nicht nachweisen können[2].

Betrachtet man unsere Versuche von diesem Gesichtspunkt aus,

---

[10] *M. Heintzeler*, Ann. Chem. **569**, 102 (1950).

[11] *C. L. Arcus, A. Campbell* und *J. Kenyon*, J. Chem. Soc. London **1949**, 1015; Nature **163**, 287 (1949).

[12] *W. von E. Doering* und *M. Farber*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1514 (1949).

[13] *R. T. Arnold* und *P. Morgan*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 4248 (1948).

[14] *M. Rottenberg*, Exper. **7**, 432 (1951).

so haben wir sicher 2,2′-Bipyridyl, wahrscheinlich auch (aus Nicotinsäure) ein dibromiertes Bipyridyl, gefunden. Wir isolierten ferner (aus Picolinsäure) auch Pyridin, das wahrscheinlich durch Angriff eines Radikals auf das Solvens Nitrobenzol entstanden ist. Solche Angriffe kennt man auch beim Tetrachlorkohlenstoff[10]. Wir glauben also, daß unsere Versuche nach einem homolytischen Mechanismus verlaufen sind, wie er in der aromatischen Reihe angenommen wird[14], während man bei aliphatischen Säuren dazu neigt, heterolytische Umsetzung anzunehmen. Da wir aber die erwarteten Produkte nur in sehr geringer Menge erhielten, ist gerade die Frage, ob unsere Reaktion den Hauptmechanismus des Silbersalzabbaues oder bloß den einer Nebenreaktion vorstellt, nicht entschieden.

Alle diese organischen Produkte zusammengenommen entsprechen aber mengenmäßig keineswegs der abgespaltenen Kohlensäure. Das organische Hauptprodukt ist jedenfalls keine flüchtige Base, auch keines der bekannten Nitrophenylpyridine, welche destillierbare Produkte vorstellen, während wir beim Abdestillieren des Lösungsmittels undefinierbare Rückstände erhielten, die nur zum kleinen Teil im Hochvakuum destillierbar sind. Mit ihrer weiteren Untersuchung haben wir uns nicht beschäftigt.

Es ist bemerkenswert, daß zwar Nitrobenzoesäure den Silbersalzabbau leichter gibt als Benzoesäure[9], daß aber — trotz des im allgemeinen dem Nitrobenzol vergleichbaren chemischen Verhaltens des Pyridins — alle drei isomeren Pyridin-monocarbonsäuren beim Abbau nicht bzw. nur in ganz geringem Ausmaße das zu erwartende Brompyridin liefern.

Experimenteller Teil.

a) Nicotinsäure.

Zur Darstellung des Silbersalzes wurde die in Wasser aufgeschlämmte Säure durch genaue Neutralisation mit Ammoniak in Lösung gebracht und (aus 2 Tropftrichtern) gleichzeitig mit einer 30%igen Silbernitratlösung unter heftigem Rühren in heißes Wasser eintropfen gelassen. Das Silbernicotinat wird dadurch feinkörnig erhalten, nach dem Absitzen (im Dunkeln) abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und getrocknet (12 Stdn. im Trockenschrank bei 85°, dann bei 100° im Vak. über Silicagel, beides im Dunkeln).

Brom wurde zur Trocknung mehrmals mit konz. Schwefelsäure durchgeschüttelt, dann längere Zeit über P_2O_5 stehen gelassen.

Nitrobenzol wurde 24 Stdn. über P_2O_5 getrocknet und vom Trocknungsmittel abdestilliert.

Die Apparatur wurde im Stickstoffstrom bei 150 bis 170° ausgeheizt. Sie bestand aus einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, einem Rohr zum Einleiten von Stickstoff, der durch Schwefelsäure getrocknet und durch Natronkalk von CO_2 befreit war; die Gasableitung erfolgte über einen aufsteigenden Kühler und konz. Schwefelsäure, an die sich eine Barytwasservorlage anschloß, die nach außen mit einem Natronkalkrohr gesichert war.

12 g Silbernicotinat (entsprechend 6,4 g Säure), 40 ml Nitrobenzol und 2,8 ml Brom (die berechnete Menge) wurden im N_2-Strom unter ständigem Rühren zunächst auf 140° erhitzt. Nach etwa 30 Min. begann die Bariumcarbonatabscheidung. Nach 1 Std. hatten sich 1,15 g $BaCO_3$ abgeschieden, nach einer weiteren Std. (Metallbadtemp. 160 bis 170°) weitere 1,85 g, während weiterer 2 Stdn. (Badtemp. 190 bis 210°) nochmals 0,85 g. Anschließendes Erhitzen auf 230° bewirkte keine neuerliche CO_2-Entwicklung.

Zur Aufarbeitung wurde der Silbersalzkuchen abgesaugt und mit Nitrobenzol gewaschen. Die Lösung schied bei längerem Stehen und Versetzen mit Äther 0,5 g Nicotinsäure aus, die als Pikrat identifiziert wurde. Die nitrobenzolische Mutterlauge gab keine Fällung mit alkohol. Pikrinsäure oder Styphninsäurelösung; aus einer weiteren Probe konnte aber mit Pikrolonsäure ein Pikrolonat erhalten werden, das nach 14täg. Stehen bei 0° abgesaugt wurde. Es schmolz bei 161° und gab bei der Analyse Werte, welche den für ein Dibrom-bipyridylpikrolonat berechneten nahe kamen.

$C_{10}H_6N_2Br_2 \cdot C_{10}H_8O_5N_4$. Ber. C 41,52, H 2,42, N 14,53.
Gef. C 41,86, H 2,60, N 13,16.

Ein anderer Teil der Nitrobenzollösung gab nach längerem Schütteln mit 5 n HCl und Ammonium-reineckatlösung das nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser bei 142 bis 144° schmelzende Nitrobenzolat des 3,5-Dibrompyridin-reineckats[15]. Maßanalytische Bestimmung des darin enthaltenen Rhodans nach *Carlsohn* und *Neumann*[16]:

$C_5H_3NBr_2 \cdot C_6H_5O_2N \cdot HCr(NH_3)_2(CNS)_4$. Ber. CNS 34,19. Gef. CNS 34,79.

Aus dem Chromoxydniederschlag konnte durch Ausäthern 3,5-Dibrompyridin (Schmp. 112°) gewonnen werden, das mit HCl und Reineckesalz das lösungsmittelfreie 3,5-Dibrompyridin-reineckat (Schmp. 157°) lieferte.

Bei einem anderen Versuche wurde die Nitrobenzollösung mit konstant siedender Salzsäure im kontinuierlichen Extraktor (Salzsäure als umlaufende leichtere Schicht) extrahiert; auch so konnten keine niedrigmolekularen Basen gewonnen werden.

Der Silbersalzniederschlag wurde mit verd. Salpetersäure ausgekocht, die saure Lösung eingedampft. Der Rückstand konnte bei 170 bis 190°/12 Torr sublimiert werden. Er zeigte den Schmp. 185° und ließ sich durch das in Alkohol dargestellte Pikrat (Schmp. 224°; Mischprobe) als Nicotinsäurenitrat identifizieren.

b) Picolinsäure.

10 g Silberpicolinat wurden wie oben mit 40 ml Nitrobenzol und 2,5 ml Brom umgesetzt. Bei 110° trat heftige Reaktion ein und es ging in 2 Stdn. die 4 g $BaCO_3$ entsprechende Menge CO_2 über; weitere 2 Stdn. bei 120 bis 200° ergaben 1,5 g $BaCO_3$, noch 2 × 1 Std. bei dieser Temp. 1,4 bzw. 0,35 g $BaCO_3$.

---

[15] Die Reineckate gewisser Phenylchrom-verbindungen zeigen in nitrobenzolischer Lösung nach *F. Hein* (Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 2737 [1921]) andere Beständigkeitsverhältnisse als in Form ihrer Hydrate, so daß die Existenz von Solvaten mit Nitrobenzol wahrscheinlich ist. Wir haben im Falle des 3,5-Dibrompyridins ein kristallisiertes Nitrobenzolat gefunden (s. auch unten!).

[16] *H. Carlsohn* und *P. Neumann*, J. prakt. Chem. (2) **147**, 38 (1937).

Der Silbersalzkuchen war in diesem Falle schwarz gefärbt; er wurde mit konz. Salzsäure behandelt, abgesaugt und die salzsaure Lösung eingedampft. Der Rückstand (3,3 g) wurde in einem Vakuumsublimiergefäß bei 0,4 Torr bis 200° erhitzt, doch sublimierten nur 0,2 g davon. Das zu diesem Chlorhydrat gehörende Reineckat (Schmp. 199 bis 201°) und Pikrat (Schmp. 158 bis 160°) erwiesen, daß Pyridinchlorhydrat vorlag. Die Mischprobe des Reineckats und die Analyse des Pikrats bestätigten diesen Befund.

$C_5H_5N \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 42,86, H 2,60. Gef. C 42,27, H 2,65.

Der nicht sublimierbare Rückstand wurde in 5 n HCl gelöst, stark alkalisch gemacht und im Extraktor mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt, 0,14 g, gab bei 8 Torr und 150 bis 170° eine kleine Menge eines Destillats, dessen Reineckat bei 148 bis 150° schmolz (2,2′-Bipyridyl-reineckat).

Die Nitrobenzollösung wurde mit konz. Salzsäure ausgeschüttelt, der saure Auszug eingedampft, mit verd. HCl aufgenommen und alkalisch mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug (0,09 g) wurde bei 10 Torr im Kugelröhrchen destilliert. Der bei 80 bis 110° übergehende Anteil gab positive *Beilstein*-Reaktion und erwies sich durch Schmelzpunkt und Mischprobe des Reineckats (142 bis 143°) als 2-Brompyridin.

c) Isonicotinsäure.

Die CO_2-Entwicklung setzte beim Silber-isonicotinat bei 130° ein und war erst nach etwa 24 Stdn. (zuletzt 225° Badtemp.) beendet; insgesamt wurden 74% der ber. Menge als $BaCO_3$ ausgewogen. Sowohl aus dem Silbersalzkuchen als auch aus der Nitrobenzolschicht konnte etwas Isonicotinsäure isoliert werden; andere Produkte wurden nicht gefunden.

d) Verhalten von 3-Brompyridin und *3,5-Dibrompyridin gegenüber Fällungsreagenzien und Nitrobenzol.*

Während 2 Tropfen 3-Brompyridin mit alkohol. Pikrinsäurelösung sofort eine Pikratfällung ergeben, fällt bei Gegenwart von 20 Tropfen Nitrobenzol nichts mit Pikrinsäure aus. 3-Brompyridin-pikrat löst sich in Nitrobenzol leicht auf. Auch beim Schütteln einer 10%igen Lösung der Base in Nitrobenzol mit wäßr. Pikrinsäure erhält man keine Fällung.

3-Brompyridin gibt, 1 : 10 mit Nitrobenzol verdünnt, mit alkohol. Pikrolonsäurelösung sofort das Pikrolonat, Schmp. 137 bis 140°; in einer Verdünnung 1 : 100 tritt die Fällung erst bei mehrtägigem Stehen im Eisschrank auf.

Mit Styphninsäure fällt 3-Brompyridin in 5%iger nitrobenzolischer Lösung noch ölig aus; Kristallisation zu dem bei 175 bis 178° schmelzenden Styphnat tritt nach längerem Stehen ein.

3-Brompyridin, 1 : 50 in Nitrobenzol gelöst, gibt mit 5 n HCl und wäßr. Reineckesalzlösung sofort das bei 171° u. Zers. schmelzende Reineckat.

3,5-Dibrompyridin gibt, in 5 n HCl gelöst, mit Reineckesalzlösung sofort das bei 151,5 bis 152,5° schmelzende 3,5-Dibrompyridin-reineckat, dessen Schmp. beim Umkristallisieren aus Aceton-Wasser unverändert bleibt, aber bei sorgfältigem Waschen mit Äther auf 157° steigt. Aus einer Lösung in Nitrobenzol 1 : 50 fällt das Salz mit 1 Mol Nitrobenzol und hat dann den Schmp. 142 bis 144°; zersetzt man das Reineckat mit Lauge und fällt dann in nitrobenzolfreiem Medium, erhält man das bei 157° schmelzende Salz.

3,5-Dibrompyridin gibt in wäßr.-alkohol. Lösung keine Pikratfällung; beim Verdünnen mit Wasser fällt Pikrinsäure aus. Auch in Äther oder Benzol

erhält man kein Pikrat, beim Einengen der ätherischen Lösung kristallisiert Pikrinsäure aus[17].

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Diese Arbeit wurde durch die Austria Tabakwerke A. G. im Rahmen einer großzügigen Forschungsspende[18] unterstützt, ferner hat uns die Firma Trentini & Cie., Innsbruck, eine größere Menge von Silbersalzen kostenlos überlassen. Den genannten Förderern sei auch an dieser Stelle unser aufrichtigster Dank ausgesprochen.

---

[17] *E. Kaiser*, Dissert. Univ. Wien (1954).

[18] Fachl. Mitt. Österr. Tabak-Regie 1952/III, 24; Österr. Chem.-Ztg. 53, 94 (1952).

Eine einfache Methode zur Aufstellung von Elektronenformeln.

Von

E. L. Forster.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 15. Juli 1954.)

Die Elektronenformeln haben die Formeln der klassischen Strukturtheorie, welche im wesentlichen die Verkettung der Atome darstellen, weitgehend verdrängt. Die neuen erklären manches, was bei den alten Strukturformeln unverständlich bleiben mußte, und ermöglichen eine übersichtlichere Einteilung der chemischen Reaktionen. Trotz ihrer Bedeutung wurde jedoch bisher keine Methode veröffentlicht, die auch dem noch weniger Geübten oder Erfahrenen eine sichere Ermittlung von Elektronenformeln ebenso schnell und einfach gestattet, wie dies etwa für die Bestimmung der Koeffizienten einer Redoxgleichung nach einer der bekannten Methoden der Fall ist.

Um für ein Molekül bekannter Atomverkettung eine Elektronenformel im Sinne der Oktettregel entwerfen zu können, müssen folgende Fragen beantwortet sein:

1. Wieviele Atombindungen hat das Molekül?

2. Wie groß ist die Zahl der einsamen Elektronenpaare und an welchen Atomen liegen sie?

3. Wie groß ist die „formale Ladung" der einzelnen Atome? (beziehungsweise: Wo liegen semipolare[1] Bindungen? Welche Atome stellen dafür ihre Elektronen zur Verfügung?)

---

[1] Der Ausdruck „semipolare Bindung" wird von einigen Autoren vermieden oder als irreführend und überflüssig bezeichnet, so z. B. bei *C. K. Ingold*, Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Cornell University Press. 1953. — *J. A. A. Ketelaar*, Chemical Constitution. Elsevier Publ. Co. 1953. — *A. E. Martell, Melvin Calvin*, Chemistry of the Metal Chelate Compounds. Prentice Hall. 1953. — *Linus Pauling*, The Nature of the Chemical Bond. Cornell Univ. Press. 1948. — *A. E. Remick*, Electronic Interpretations of Organic Chemistry. Wiley & Sons. 1949.

Auch über die Verwendung der Symbole zur Bezeichnung von Elektronenformeln herrschen verschiedene Meinungen. In diesem Vorschlag werden die Definitionen und Zeichen verwendet, die *B. Eistert*[2] angegeben hat. Es bedeuten also:

Verbindungsstrich zwischen 2 Atomen A—B: Elektronenpaar einer Atombindung;

Querstrich an einem Atom $\overline{A}$, $A|$: freies Elektronenpaar am Atom A;

Pfeil $A \rightarrow B$ oder $\overset{+}{A} - \overset{-}{B}$: Elektronenpaar einer Atombindung, bei der beide Elektronen vom Atom A stammen („semipolare Bindung").

Zur Beantwortung der oben angeführten drei Fragen führen wir den Begriff der *d*-Zahl („Differenz" oder „deficiency") ein; darunter ist die Zahl der Valenzelektronen gemeint, die einem bestimmten Atom auf das Oktett (beziehungsweise auf 2 im Falle des Wasserstoffatoms) *fehlen*. Es betragen also die *d*-Werte für

C..... 4 (4 Außenelektronen),
N, P ..... 3 (5 Außenelektronen),
O, S..... 2 (6 Außenelektronen),
H, Hal ..... 1 (7 bzw. 1 Außenelektron).

B sei die Anzahl der Atombindungen im gesamten Molekül, b_i sei diese Zahl für das Atom *i*, d_i die *d*-Zahl des *i*-Atoms.

Die drei „Konstruktionsregeln".

Kennt man die *d*-Zahlen aller an der Verbindung beteiligten Atome, dann konstruiert man deren Elektronenformel folgendermaßen:

1. Man berechnet die Zahl der Atombindungen nach $B = {}^1/_2 \Sigma d_i$ und zeichnet alle damit vereinbaren möglichen Grundgerüste der Formel unter Rücksicht aller Mehrfachbindungen.

2. Man umgibt jedes Atom (außer H) mit 4 Elektronenpaaren (= „Strichen"). Damit sind die freien Elektronenpaare richtig auf die einzelnen Atome verteilt: jedes Atom (außer H) besitzt $4 - b_i$.

3. Die „formale Ladung" (= Anzahl der „wegweisenden Pfeile" bei Bezeichnung der semipolaren Bindungen) beträgt $b_i - d_i$ (Zahl der Bindungen des betreffenden Atoms weniger seiner *d*-Zahl).

Hat man diese drei Regeln richtig befolgt, so ist damit die Elektronenformel bzw. die Mehrzahl der möglichen Formeln in der vollständigen Schreibweise gefunden. In vielen Fällen begnügt man sich mit der vereinfachten Schreibweise, bei der die freien Elektronenpaare nicht eingezeichnet werden.

---

[2] *Bernd Eistert*, Chemismus und Konstitution. Stuttgart: F. Enke. 1948.

Bei manchen Verbindungen sind mehrere Elektronenformeln möglich (mesomere Grenzformen); statt alle diese Formeln durch konsequente Anwendung der drei Regeln zu bestimmen, könnte man auch, sobald man eine einzige Grenzformel gefunden hat, die übrigen durch

a) Ersatz von $A = B$ durch $\overset{\oplus}{A} - \overset{\ominus}{B}|$, $|\overset{\ominus}{A} - \overset{\oplus}{B}$ oder $\overset{\times}{A} - \overset{\times}{B}$ bzw.

b) durch die $X = Y - Z$-Regel von *Humffray*[3] ermitteln.

Einige Beispiele zeigen die *Anwendung der drei Regeln.*

1. Formel des Kohlenmonoxyds.

1. Anzahl der Bindungen $B = {}^1/_2 \Sigma d_i = (4 + 2)/2 = 3$ $C \equiv O$.

2. Beide Atome haben 3 Bindungen, daher ist je ein freies Elektronenpaar dazuzuzeichnen $|C \equiv O|$.

3. Der Sauerstoff hat 3 Bindungen bei einem d-Wert von 2. Seine formale Ladung beträgt daher $3 - 2 = +1$. Die formale Ladung des C ist $3 - 4 = -1$ $|\overset{\ominus}{C} \equiv \overset{\oplus}{O}|$.

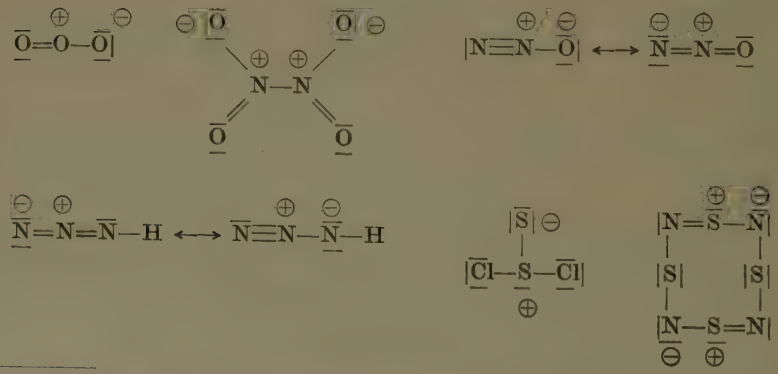
2. Formel der Knallsäure.

1. Anzahl der Bindungen $B = (4 + 3 + 2 + 1)/2 = 5$ $C \equiv N - O - H$.

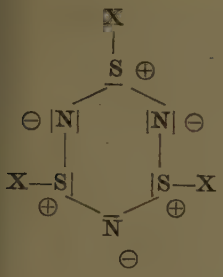
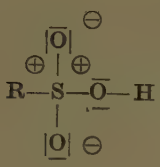
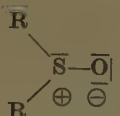
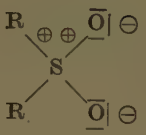
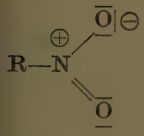
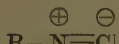
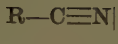
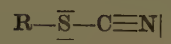
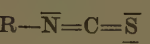
2. C hat 3 Bindungen, daher 1 einsames Elektronenpaar; O hat 2 Bindungen, daher 2 einsame Elektronenpaare $|C \equiv N - \overline{O} - H$.

3. Für N gilt $4 - 3 = +1$; für C gilt $3 - 4 = -1$ $|\overset{\ominus}{C} \equiv N - \overset{\oplus}{\overline{O}} - H$.

3. Weitere Beispiele:



[3] *A. A. Humffray*, J. Chem. Education **30**, 635 (1953).

Ableitung der drei Regeln.

Wir denken uns ein Molekül, das aus n Atomen $(1, 2, \ldots n)$ bestehen soll und verwenden für unsere Überlegungen folgende Größen:

e_i = Anzahl der Valenzelektronen
f_i = Anzahl der freien Elektronenpaare
b_i = Anzahl der Atombindungen
z_i = formale Ladung (entspricht der Zahl der semipolaren Bindungen)

} des Atoms i.

Zur Berechnung der beiden Unbekannten b_i und f_i sind 2 Gleichungen erforderlich. Die erste Gleichung gewinnen wir aus der Tatsache, daß die Valenzelektronen des Moleküls entweder zur Bindung verwendet werden oder zu freien Elektronenpaaren gehören:

a) Wieviele Elektronen werden zur Bindung verwendet? Das i-Atom hat der Definition entsprechend b_i Bindungen; das gesamte Molekül daher $^1/_2 \Sigma b_i$. Da nun je Bindung 2 Elektronen erforderlich sind, beträgt die Zahl der Bindungselektronen $2 \cdot (^1/_2 \Sigma b_i) = \Sigma b_i$.

b) Für die insgesamt Σf_i freien Elektronenpaare des Moleküls werden $2 \Sigma f_i$ Elektronen benötigt.

Es muß nun die Gesamtzahl der Valenzelektronen im Molekül gleich sein der Zahl der Bindungselektronen und der Anzahl der zu freien Elektronenpaaren gehörigen Elektronen, das heißt

$$\Sigma e_i = \Sigma b_i + 2 \Sigma f_i. \tag{1}$$

Als zweite Gleichung zur Berechnung von b_i und f_i nehmen wir die Gültigkeit des Oktettprinzips von *Kossel-Lewis* für unser Molekül an. Das Oktett eines beliebigen Atoms i wird dann von den $2 f_i$ Elektronen seiner f_i-freien Elektronenpaare und von $2 b_i$ Bindungselektronen gebildet, also

$$8 = 2 f_i + 2 b_i. \tag{2a}$$

Für das gesamte Molekül mit n Atomen gilt daher

$$8 n = 2 \Sigma f_i + 2 \Sigma b_i. \tag{2b}$$

Durch Auflösen der Gl. (1) und (2b) ergibt sich

$$\Sigma b_i = 8 n - \Sigma e_i \quad \text{oder} \quad B = (8 n - \Sigma e_i)/2. \tag{3}$$

Da wir die Zahl der Elektronen, die einem bestimmten Atom i auf sein Oktett fehlen, mit d_i bezeichnet haben ($d_i = 8 - e_i$), läßt sich Formel (3) vereinfachen zu

$$B = \frac{1}{2} \Sigma d_i. \tag{4}$$

Aus (2a) folgt unmittelbar

$$f_i = 4 - b_i. \tag{5}$$

Die formale Ladung eines bestimmten Atoms stellt die Differenz dar zwischen der Anzahl der Elektronen, die das Atom in ungebundenem Zustand in seiner äußersten Schale hat und der Elektronenanzahl, die man dem Atom in der betreffenden Verbindung zuordnet, das heißt

$$z_i = e_i - (b_i + 2 f_i). \tag{6a}$$[4]

Berücksichtigt man nun die Gl. (5) und die Definition für die d-Zahl ($d_i = 8 - e_i$), dann ergibt sich

$$z_i = b_i - d_i. \tag{6}$$

Die zur Konstruktion von Elektronenformeln angegebenen 3 Regeln entsprechen den Formeln (4) bis (6).

Aus der Art der Ableitung der Ausdrücke (4) bis (6) ergibt sich klar, daß die drei Regeln nur für ein *ungeladenes* Molekül zutreffen, für das die *Oktettregel* gilt. Für *geladene Komplexe* (z. B. SO_4^{--}) behält die Formel (5) ihre Gültigkeit, aus Formel (4) wird dagegen

$$B = (\Sigma d_i + z)/2, \tag{4a}$$

worin z die Ladung des Komplexes bedeutet (einschließlich Vorzeichen).

Folgerungen aus den drei Konstruktionsregeln.

1. Für ungeladene Monoradikale muß die Anzahl der Atome mit ungerader d-Zahl ungerade sein (vgl. damit das Gesetz der paaren Atomzahlen von *Laurent*!). Derartige Radikale besitzen ein einsames Elektron; für sie muß daher B um $^1/_2$ von der Ganzzahligkeit abweichen, während d_i wegen (4) dann ungerade wird. Dazu muß die oben genannte Bedingung erfüllt sein. Z. B.

$$\times\underline{\underline{N}}=\underline{\underline{O}} \longleftrightarrow \underline{\underline{N}}=\underline{\underline{O}}\times .$$

Während dieselbe Regel für Monoradikale mit gerader Ladung gelten müßte, ist die Zahl der Atome mit ungerader d-Zahl bei Monoradikalen mit ungerader Ladung (-1, $+1$) gerade z. B. beim Ammoniumkation $R_3\overset{\oplus}{N}\times$ [5].

---

[4] Eine ähnliche Formel findet man in *L. F.* und *M. Fieser*, Organic Chemistry. Boston: Heath u. Co. 1950.

[5] Weitere Beispiele auf S. 38 des in Anm. 2 zitierten Buches von *B. Eistert*.

2. Bei Komplexen von der Form $(YO_4)^z$ sind die d-Zahl des Zentralatoms Y und die Ladung des Komplexes (z) einander entgegengesetzt gleich. Nach Formel (4a) gilt $B = 4 = (d_Y + 2 \cdot 4 + z)/2$, woraus sofort $z = -d_Y$ folgt (Beispiele: ClO_4^-, SO_4^{2-}, PO_4^{3-}).

3. Sind zwei Atome gleicher d-Zahl miteinander verbunden, dann kommt dem Atom mit der größeren Bindungsanzahl die positive Ladung zu (der „semipolare Pfeil" zeigt von diesem Atom weg) z. B.

$$CH_2{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{\underline{\underline{N}}}| \quad \text{bzw.} \quad CH_2{=}N \rightarrow \underline{\underline{N}}.$$

Herrn Prof. *Ebert* und Prof. *Galinovsky* danke ich für wertvolle Anregungen und Vorschläge zur Verbesserung der Arbeit.

Synthese des 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonsäureäthylesters-(4) aus Serinäthylester und Dichloracetimino-thioäthyläther.

(Über Oxazole und Oxazoline, 2. Mitteilung)[1].

Von

H. Bretschneider und **G. Piekarski.**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 1. Juli 1954.)

Versuche, das im Titel genannte Oxazolinderivat (V) analog der bei der Herstellung des 2-Dichlormethyl-oxazolins bewährten Reaktionsfolge aus N-Dichloracetamino-serinäthylester (II) durch aufeinanderfolgende Einwirkung von $SOCl_2$ und Alkali zu gewinnen, führten zu polymeren Produkten, die sich von einem α-[N-Dichloracetamino]-acrylsäureester ableiten dürften. — (V) wurde schließlich aus Serinäthylester und dem neuen Dichloracetimino-thiomethyläther in streng anhydrischem Medium gewonnen. Die Wasserfreiheit des Reaktionssystems bei der Herstellung von (V) ist unerläßlich, weil (V) eine außerordentlich leichte Hydrolyse unter Bildung von (II) erfährt.

Für eine in einer vorangehenden Arbeit[1] genannte Fragestellung sollte obiger Oxazolincarbonester synthetisiert werden. Zuerst wurde durch Einwirkung von Dichloracetylchlorid auf Serinäthylester (I) der unbekannte N-Dichloracetyl-serinäthylester (II) gewonnen (Versuch 1). Die bei der Gewinnung des 2-Dichlormethyl-oxazolins[1] bewährte Reaktionsfolge der Überführung in das β-Chlorderivat, gefolgt von kurzer Alkalieinwirkung, führte jedoch hier zweifellos zur Bildung des nicht näher untersuchten, alsbald polymerisierenden α-[N-Dichloracetamino]-acrylsäureesters (Versuch 2).

---

[1] *H. Bretschneider, G. Piekarski* und *K. Biemann*, Mh. Chem. 85, 882 (1954).

Fußend auf Arbeiten von *Barber*[2], wurde von *Elliot*[3] eine unter sehr gelinden Bedingungen verlaufende Synthese von 2-Phenyloxazolin-carbonsäureestern-(4) entwickelt, wobei im zweiphasigen Äther-Wasser-System Serinesterhydrochlorid und Benziminoäther bei 20° unter Alkohol- und Ammonchloridabspaltung umgesetzt werden. Weil der für unsere Zwecke nötige Dichloracetiminoäther nicht in der Literatur beschrieben war und nach den Angaben *Steinkopfs*[4,5] überhaupt nicht erhältlich ist, suchten wir den ebenfalls unbekannten Dichloracetimino-thioäthyl-äther (IV) zu gewinnen, von welchem auf Grund anderer Arbeiten[6] dieses Autors eine größere Stabilität zu erwarten war. (Nach Abschluß dieser Arbeit erfuhren wir durch freundliche Privatmitteilung der Herren Prof. *Spiegelberg* und Dr. *Kirchensteiner*, Basel, daß diese den Dichloracetiminoäther, entgegen den Angaben *Steinkopfs*, darzustellen imstande waren.)

Wir erhielten das Hydrochlorid des Dichloracetimino-thioäthyl-äthers (IV) in nahezu quantitativer Ausbeute durch Reaktion von Dichloracetonitril (III) (Versuch 3)[4,7] mit Äthylmercaptan und trockenem HCl-Gas (Versuch 4). Das prachtvoll kristallisierende Salz ist leider nicht gut lagerfähig und spaltet HCl und Äthylmercaptan ab. Frisch bereitete Hydrochloridpräparate können durch Umsatz mit ammoniakgesättigtem Chloroform aber in die bei 0,5 Torr und 32 bis 36° Badtemperatur siedende, ölige Base verwandelt werden, aus welcher wieder das Chlorhydrat regenerierbar ist (Versuch 4a). Trotzdem die Base selbst noch unbeständiger als das Hydrochlorid ist und sich in wenigen Stunden unter Mercaptanentwicklung zu braunen Harzen zu zersetzen begann, eignete sie sich doch überraschend gut zur Synthese von (V).

Äquimolare Mengen der frischen Dichloracetimino-thioätherbase und des freien Serinäthylesters (Versuch 5) in trockenem Chloroform auf 45° (Bad) erhitzt, reagierten unter Äthylmercaptan- und Ammoniakabspaltung in 90%iger Rohausbeute zum öligen Oxazolin (V), welches, durch Destillation gereinigt, völlig korrekte Analysenwerte ergab. Daß nicht der oben kurz erwähnte, strukturisomere, ebenfalls ölige α-[N-Dichloracetamino]-acrylester gebildet worden war, wurde durch die Stabilität der Verbindung gegen bikarbonat-alkalisches Permanganat erwiesen (gleiches Verhalten wie 2-Phenyloxazolin). Ein mit ätherischer Pikrinsäure erhaltenes Pikrat zeigte solche Instabilität, daß von einer

[2] *Barber* et alii, CPS 66 (24. Mai 1944), „The Chemistry of Penicillin", S. 703. Princeton University Press. 1949.

[3] *D. F. Elliot*, J. Chem. Soc. London **1949**, 589.

[4] *W. Steinkopf*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1643 (1907).

[5] *W. Steinkopf* und *W. Mallinowski*, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2898 (1911).

[6] *W. Steinkopf* und *S. Müller*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1930 (1923).

[7] *W. Steinkopf*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2541 (1908).

Analyse Abstand genommen wurde. Dieser Befund dürfte mit der sehr großen Empfindlichkeit des Oxazolins an sich gegen Hydrolyse zusammenhängen, welche die des von uns beschriebenen Dichlormethyl-oxazolins[1] noch übertrifft. So verwandelt sich (V) schon bei 12stünd. Lagern an Luft in ein kristalldurchsetztes Öl; die Kristalle erwiesen sich als der oben beschriebene N-Dichloracetyl-serinester (II) (Versuch 6).

Es sei darauf hingewiesen, daß diese Öffnung des Oxazolinringes durch reine Hydrolyse (A) (= N-Acylderivatbildung) bzw. durch Hydrolyse unter gleichzeitiger Salzbildung (B) (= O-Acylderivatbildung) bei dem von uns beschriebenen 2-Dichlormethyl-oxazolin[1] und dem 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonester unter wesentlich milderen Bedingungen verläuft als bei bisher beschriebenen, vergleichbaren Oxazolintypen (vgl. Formelübersicht VI bis VIII). So braucht 5-Methyl-2-phenyl-oxazolincarbonsäure-4 (VI) ($X = CH_3$, $Y = COOH$, $Z = C_6H_5$) 5 n NaOH zum Übergang in (VII)[3], 5-Methyl-2-methyl-oxazolin-carbonester-4-hydrochlorid (VI) ($X = Z = CH_3$, $Y = CO_2C_2H_5$) natriumbicarbonat-alkalische Reaktion, um in (VII)[8] übergeführt zu werden. 2-Dichlormethyl-oxazolin ($X = Y = H$, $Z = CHCl_2$) sowie 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonsäureester ($X = H$, $Y = CO_2C_2H_5$, $Z = CHCl_2$) erleiden jedoch durch die Luftfeuchtigkeit bereits die analoge Spaltung. Bezüglich der zweiten Spaltrichtung unter Salzbildung ist zu sagen, daß sie bei der *Pikrat*darstellung von 2-Phenyl-oxazolin-carbonsäureestern-(4)[3] (VI) ($X = H$, $Y = CO_2C_2H_5$, $Z = C_6H_5$) noch nicht erfolgt (N-Werte stimmen für Oxazolin) und erst beim Hydrochlorid des 2.5-Dimethyl-oxazolin-carbonsäureesters[8] beim Lagern an Luft beobachtet wird (Übergang in VIII). Bei der versuchten Darstellung des Dichlormethyl-oxazolin-pikrats erfolgt jedoch schon Hydrolyse zu (VIII)[1] ($X = Y = H$, $Z = CHCl_2$). Das Pikrat des Oxazolinesters (V) erwies sich für eine nähere Untersuchung zu labil, als daß sein wahrscheinlich erfolgender Übergang in (VIII) (hier $X = H$, $Y = CO_2C_2H_5$, $Z = CHCl_2$) sicher bewiesen hätte werden können.

Weil durch die vorhergehende Arbeit[1] sichergestellt wurde, daß 4-Nitrobenzaldehyd mit größter Leichtigkeit ohne jedwedes Kondensationsmittel in die *Methin*gruppe des 2-Dichlormethyl-oxazolins kondensiert, erschien die Aussicht für eine ursprünglich geplante[1] Lenkung der Kondensation in Stelle 4 des Oxazolincarbonsäureesters (V) so gering, daß von diesen Versuchen Abstand genommen wurde.

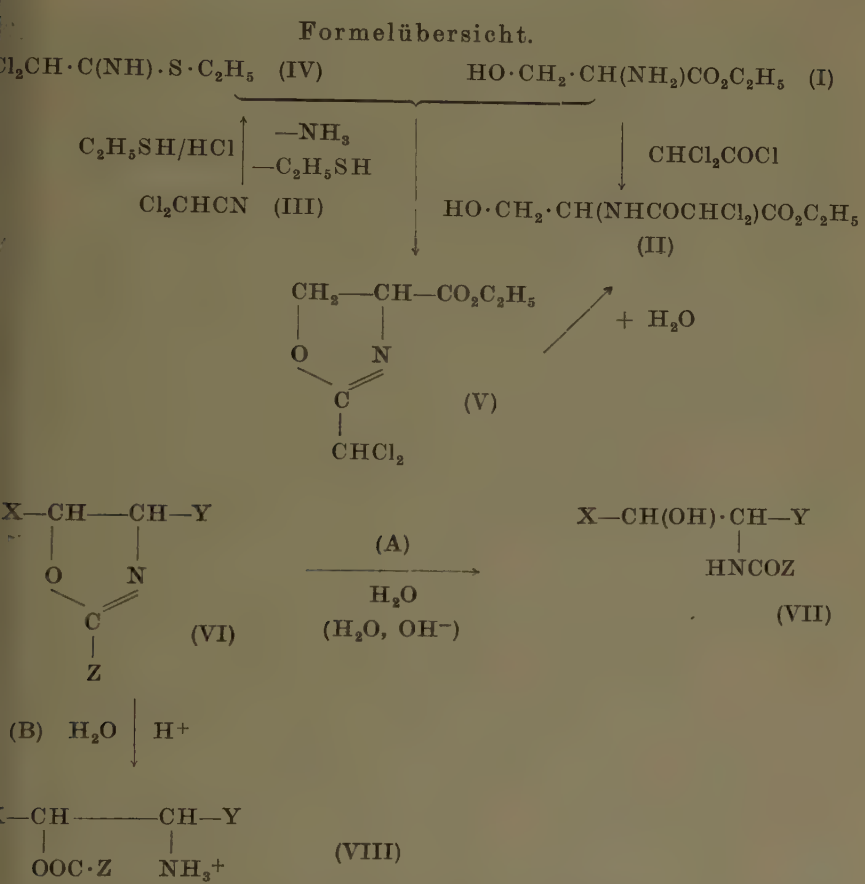
Experimenteller Teil.

(Versuche: *G. Piekarski.*)

Versuch 1: N-Dichloracetyl-serinäthylester (II). Zu einer Lösung von 1,24 g Serinäthylester-HCl (1 Äquiv.) in 4,5 ccm dest. Dichloressigsäure

[8] *K. Pfister* und *C. A. Robinson*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1101 (1949).

Formelübersicht.



wurden unter Umschütteln während 1 Std. tropfenweise 1,60 g (1,5 Äquiv.) Dichloracetylchlorid, in wenig Dichloressigsäure gelöst, und portionsweise 3,34 g (3 Äquiv.) dichloressigsaures Natrium zugegeben; die entstandene weiße Emulsion wurde nun während $^3/_4$ Stdn. in einem Bad von 50 bis 55° unter öfterem Umschütteln erwärmt. Nach weiterem 3stünd. Stehen bei Zimmertemp. wurde das Gemisch in kleinen Anteilen zu einer gesättigten $KHCO_3$-Lösung gegeben (Endreaktion bicarbonat-alkalisch). Die Ätherextraktion ergab 1,424 g Rohprodukt vom Schmp. 69 bis 74° (79% bezogen auf N-Dichloracetyl-serinester). Umkristallisation aus Äther-Petroläther ergab 1,18 g = 65% d. Th. vom Schmp. 70 bis 75°. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform, schwer löslich in Wasser und unlöslich in Petroläther. (Aus den Mutterlaugen wurden 60 mg eines Öls gewonnen, welches bei 0,5 Torr im Vak. bei 100 bis 115° destillierbar war; vermutlich O,N-Dichloracetyl-serinester.) Zur Analyse wurde noch 2mal wie oben umkristallisiert und der konstante Schmp. 76° erreicht.

$C_7H_{11}O_4NCl_2$ (244,0). Ber. C 34,43, H 4,54, N 5,74, Cl 29,06.
Gef. C 34,38, H 4,54, N 5,87, Cl 29,25.

Versuch 2: Einwirkung von $SOCl_2$ auf N-Dichloracetyl-serinester (II) in der Hitze, gefolgt von Alkalibehandlung. 410 mg (II) vom Schmp. 69 bis 75° wurden in 3 bis 4 Anteilen bei Zimmertemp. zu 3 ccm destilliertem $SOCl_2$ gegeben. Auflösung der Substanz und Gasentwicklung beobachtbar. Nach 2stünd. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad, wobei sich die Lösung etwas gelb färbte, wurde das $SOCl_2$ im Vak. abgesaugt. Nach 2maliger Aufnahme in absol. Äther (Lösung) und Wiederherstellung des Vakuumeindampfrestes resultierten 466 mg von noch heftig nach $SOCl_2$ riechendem, kristallinem Rückstand. Zur Befreiung von S-haltigen Verunreinigungen wurde wiederum in Äther aufgenommen und 25 Min. mit gesättigter Na_2CO_3-Lösung geschüttelt. (Gelbfärbung beider Schichten.) Nach dem gründlichen Ausäthern der Na_2CO_3-Lösung (3mal mit je 30 ccm Äther) und nach Trocknung des Äthers wurde der Eindampfrest im Vak. hergestellt, 390 mg = 88% d. Th., bezogen auf α-Dichloracetamino-β-chlor-propionsäureester. Das Produkt war noch sehr unrein (Schmp. 35 bis 80°). Zirka 380 mg wurden nun mit 0,5 ccm 5 n NaOH und 0,4 ccm Äthanol versetzt. Unter beträchtlicher Wärmetönung und leichter Rotfärbung trat Reaktion ein, so daß kurz gekühlt werden mußte. Die Substanz löste sich dabei fast völlig auf. Das Gemisch wurde nun unter Umschütteln kurz auf 40° zur völligen Lösung erwärmt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz noch zirka 15 Min. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach Zugabe von 20 ccm Wasser fiel ein Öl aus, welches nach Sättigung der Lösung mit K_2CO_3 ausgeäthert wurde (200 mg). Die Vakuumdestillation (0,25 Torr) ergab als Hauptfraktion ein bei 50 bis 60° (Badtemp.) übergehendes, farbloses und bewegliches Öl (100 mg), während ein beträchtlicher Rückstand verblieb. Die qualitative Analyse des Öles zeigte die Anwesenheit von N und Cl, Abwesenheit von S und Vorliegen eines Olefins. (Sofortige Entfärbung von sodaalkal. $KMnO_4$ und von $Br_2/CHCl_3$.) Die neutral reagierende Verbindung ergab kein Pikrat in absol. äther. Lösung. Das Öl wurde im Verlaufe von 36 Stdn. merklich viskoser und war nach 4 Tagen im verschlossenen Gefäß zu einer zähen Masse polymerisiert.

Versuch 3: Dichloracetonitril (III)[9]. 30 g Dichloracetamid (1 Äquiv.) (Rohprodukt, Schmp. 90 bis 98°) wurden mit 33,8 g Phosphorpentoxyd (1 Äquiv.) in einem Destillationskolben (absteigender Kühler) innig vermischt und möglichst rasch auf 270° (Metallbadtemp.) erhitzt. Das Dichloracetonitril begann sofort nach dem Erhitzen aus dem Reaktionsgemisch abzudestillieren (Sdp. 113 bis 114°). Nach einer Erhitzungsperiode von 8 Min. bei Badtemp. 270° wurde die Destillationsgeschwindigkeit merklich langsamer. Es wurde nun im Laufe von 6 Min. der Druck auf 20 Torr vermindert. Die letzten Druckverminderungen ergaben fast kein Destillat mehr. Gesamtdauer des Erhitzens 15 bis 20 Min.; 22,9 g Destillat, keine Sublimation, lediglich geringe HCl-Entwicklung. Das Rohprodukt wurde nun bei 195 Torr (Badtemp. 170°) durch Vakuumdestillation gereinigt, Sdp. 75° (geringer Rückstand an Dichloracetamid). Ausbeute 20,5 g = 80% d. T. ($n_D^{21,5°} = 1{,}4412$).

Versuch 4: Dichloracetimino-thioäthyläther · HCl (IV). In einem Bombenrohr, welches von außen durch eine Kältemischung gut gekühlt war, wurden 21,3 g (1 Äquiv.) frisch destilliertes Dichloracetonitril in 71,5 ccm Äthylmercaptan (5 Äquiv.) gelöst und ein langsamer Strom von gut gekühltem und getrocknetem HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Dann wurde das

[9] Bei Darstellung nach [4, 7] wurden höchstens 36% (III) erhalten!

Rohr zugeschmolzen und die Lösung in der Kältemischung sich selbst überlassen. Nach zirka 1 Std. begann die Kristallabscheidung, die nach 30stünd. Stehen beendet schien. Die Kristalle wurden nun auf einer Nutsche mit Petroläther und absol. Äther gewaschen, dann im Vakuumexsikkator während 5 Stdn. getrocknet; 38 g = 93% d. Th., Schmp. 125 bis 135° (u. Zers.), je nach Art des Erhitzens, Sublimation ab 65° (in der Schmelze sind Ammonchloridkristalle vorhanden). Das Salz zersetzt sich beim Aufbewahren im Vakuumexsikkator oder in verschlossenen Gefäßen langsam unter Äthylmercaptan- (Geruch, ammoniak. Nitroprussidpapier) und HCl-Abspaltung (Kongopapier-Blaufärbung im Gasraum[10]). Als Verunreinigung länger gestandener Präparate wurden dann bis zu 50% an Dichloracetamid (durch Mischprobe identifiziert) und außerdem ölige Bestandteile gefunden, welche dann jeweils durch Waschen mit absol. Äther oder durch Abpressen auf Filterpapier entfernt werden mußten. Eine geeignete Umkristallisationsmethode des Thioimidoäthersalzes konnte nicht gefunden werden. Auch die Vakuumsublimation scheint keine Reinigungsmöglichkeit zu bieten.

Mit Wasser zersetzt sich das Salz sofort, offenbar unter Bildung von NH_4Cl (NH_4^+ in der wäßr. Lösung nachweisbar) und eines Öles, welches mit Äther ausschüttelbar ist, doch nicht näher untersucht wurde. Ebenso tritt Zersetzung mit absol. Methanol ein, worin es sich sofort löst; sehr intensiver Mercaptangeruch ist dabei festzustellen; bei Zugabe von Äther fällt NH_4Cl aus.

Quantitative Schwefelbestimmung: 367 mg obigen Chlorhydrats wurden mit KNO_3/Na_2CO_3 unter Zusatz einer Spur Na_2O_2 aufgeschlossen. Der Schwefel wurde als Bariumsulfat ausgefällt und gewogen.

$C_4H_8NSCl_3$ (208,50). Ber. S 15,37. Gef. S 14,45.

Versuch 4a: Dichloracetimino-thioäthyläther (Base) (IV). Zu einer Suspension von 0,782 g Dichloracetimino-thioäthyl-ätherhydrochlorid in 6 ccm absol. Chloroform wurde tropfenweise unter Eiskühlung und Umschütteln mit NH_3 gesättigtes Chloroform (P_2O_5 destilliert) in *geringem* Überschuß zugegeben (eben alkalische Reaktion des Chloroforms!). Darauf wurde die Mischung unter gelegentlichem Umschütteln 15 Min. im Eisbad stehengelassen, vom ausgefallenen NH_4Cl abfiltriert, gut mit Chloroform nachgewaschen und das Lösungsmittel dann bei Zimmertemp. im Vak. entfernt. Die Auswaagen des NH_4Cl und des öligen freien Thioiminoäthers waren nahezu quantitativ. Letzterer wurde anschließend bei 0,5 Torr rasch aus dem Kugelrohr destilliert. Bis auf einen geringen Rückstand ging das Öl bei 32 bis 36° (Badtemp.) über; 0,535 g farbloses, würzig riechendes Öl, entsprechend 83% d. Th. Die qualitative Analyse zeigte S, N, Cl an.

Der freie Thioimidoäther beginnt sich beim Stehen (besonders vor der Destillation) auch unter N_2 oder in verschlossenen Gefäßen nach wenigen Stunden zu zersetzen, wobei sich *Äthylmercaptan* und wasserlösliche, bräunliche Harze bilden. Wird zur Darstellung der Base (IV) länger gelagertes Hydrochlorid eingesetzt, so wird neben Sublimation von Dichloracetamid auch ein beträchtlicher Rückstand an diesem Produkt im Kugelrohr festgestellt und die Ausbeute sinkt bis zu 40% ab. Wurde versucht, mit gesättigtem K_2CO_3/H_2O bei 0° die Base aus dem Chlorhydrat in Freiheit zu setzen, so ergab die Aufarbeitung (Ätherauszug) ein nur unter beträchtlichen Verlusten zu destillierendes Öl, Ausbeute nur zirka 45%.

[10] Ob die Lagerfähigkeit in trockener, kühler HCl-Atmosphäre (H_2SO_4-Exsikkator + NaCl) sich verbessern ließe, wurde noch nicht entschieden.

Rücküberführung von (IV)-Base in das Hydrochlorid: 763 mg frisch destillierter Thioiminoäther wurden mit 4 ccm absol. Äther versetzt und dann unter Eiskühlung mit eisgekühlter äther. HCl tropfenweise im Überschuß das Hydrochlorid gefällt. Nach kurzem Stehen in Eis unter Feuchtigkeitsausschluß wurde abfiltriert, mit absol. Äther gewaschen und getrocknet, 780 mg = 85% d. Th., Schmp. 123 bis 135° (u. Zers.), Sublimation ab 70°, ident mit Hydrochlorid aus Versuch 4.

Versuch 5: Freier Serinäthylester (I). (I) wurde besser als nach Literaturangaben[11] wie folgt (Methode *Hillmann*[12]) gewonnen: In einem Rundkolben wurden 2,5 g gepulvertes Serinäthylester-hydrochlorid[3] vom Schmp. 98 bis 102° in 20 ccm trockenem Chloroform suspendiert. Unter Eiskühlung wurde nun langsam getrocknetes NH_3-Gas eingeleitet, wobei öfters umgeschüttelt wurde. Allmählich entstand eine milchige Suspension von NH_4Cl, welche sich bei weiterem Einleiten zusammenballte. Nachdem das NH_4Cl im Kolben noch mit einem Glasstab zerkleinert worden war, wurde so lange weiter eingeleitet, bis im Kolben ein intensiver Geruch nach NH_3 festzustellen war. (Dauer des Einleitens zirka 25 Min.) Nachdem das Ganze unter gelegentlichem Umschütteln und unter Eiskühlung $^1/_2$ Std. stehengelassen worden war, wurde vom NH_4Cl abgesaugt und gut mit trockenem Chloroform ausgewaschen. (Manchmal fällt das NH_4Cl in sehr schwer filtrierbarem, feinkristallinem Zustand an; auf sorgfältigstes Auswaschen ist dann zur Vermeidung von Verlusten besonderer Wert zu legen.)

Abdampfen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum (nicht über 20°, Eisverdampfung), hinterließ im Kolben einen alkalisch reagierenden Sirup, welcher ein konstantes Gewicht von 1,87 g entsprechend 95% d. Th. zeigte. Zur Vermeidung eventueller Diketopiperazinbildung wurde der Sirup sofort in wenig trockenem Chloroform gelöst. Die Weiterverarbeitung des Serinesters muß alsbald erfolgen, da auch die Chloroformlösung sich nach mehreren Stunden unter Abscheidung bräunlicher Produkte zu zersetzen beginnt. (Wurde der Versuch mit vorher bereitetem $CHCl_3/NH_3$ durchgeführt, so waren die Ausbeuten wesentlich schlechter, nur bis 50%.)

Versuch 6: 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonsäureäthylester-(4) (V). In einem Rundkolben wurden äquivalente Mengen an frisch destilliertem Dichloracetimido-thioäthyläther (IV), 3,06 g, und frisch dargestelltem Serinäthylester (I) 2,34 g, in 25 ccm trockenem Chloroform (Natriumsulfat, dest. über P_2O_5) gelöst. Dieses Chloroformvolumen wurde während der nachfolgenden Erwärmungsperiode konstant gehalten. Bei Zimmertemp. war keine NH_3- und nur wenig Mercaptanentwicklung festzustellen (Lackmus- bzw. ammoniakal. Nitroprussidpapier). Die Lösung wurde nun in einem Wasserbad von 45° unter Rückfluß und unter Durchleiten von gut getrocknetem N_2 erwärmt. Bei 30° war schon deutliche Mercaptanabspaltung, aber noch keine NH_3-Bildung nachweisbar, die erst bei 40° einsetzte. Der NH_3-Gehalt im Gasstrom wurde azidimetrisch bestimmt, während das Mercaptan in einer nachfolgenden Waschflasche durch KOH neutralisiert wurde. Nach 1stünd. Erwärmen auf 40° war starke Trübung der Lösung und leichte Braunfärbung zu bemerken, die sich nach insgesamt 2 Stdn. stark vertiefte. Nach $7^1/_2$ Stdn. war eine beginnende Harzabscheidung beobachtbar, während die Mercaptan- und NH_3-Entwicklung noch stark positiv waren. Da nach insgesamt 16 Stdn.

---

[11] *E. Fischer* und *U. Suzuki*, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 4193 (1905).
[12] *B. Hillmann*, Z. Naturforsch. **1**, 682 (1946).

nur mehr wenig C_2H_5SH und kein NH_3 mehr nachweisbar war, wurde die Reaktion als beendet angesehen. (Ein Versuch, durch Erhöhung der Reaktionstemp. die Versuchsdauer abzukürzen, ergab eine sehr starke Verschlechterung der Ausbeute.) Das Chloroform wurde nun im Vakuum (20°) entfernt, der braune ölige Rückstand mit absol. Äther verrieben und von unlöslichen Harzen (518 mg) filtriert. Der Ätherindampfrest 3,735 g (rötlich gefärbtes Öl von aromatischem Geruch), wurde nun in 40 ccm absol. Äthanol gelöst, 300 mg Kohle zugesetzt, auf 50° kurz erwärmt und dann 20 Min. geschüttelt. Nach Filtration, Nachwaschen mit absol. Alkohol und Herstellen des Eindampfrestes bei 30° Bad im Vak. (Eisverdampfung) resultierte ein orange gefärbtes Öl [3,58 g, 90% des Gewichtes an Oxazolinester (V)]. Zur Reinigung wurde in absol. Äther gelöst, von 23 mg ungelösten Harzen filtriert und der Eindampfrest, 3,557 g, bei 0,008 Torr im Kugelrohr der fraktionierten Destillation unterworfen. Nach Abtrennung eines Vorlaufes (20 mg bei 50 bis 60° Badtemp.) wurden 2,684 g (68% d. Th.) farbloses Öl, bei 60 bis 85° Badtemp. erhalten, während 612 mg Harze im Rückstand blieben.

Bei einem vorhergehenden Versuch, bei welchem das Destillationsgut kürzerer Erwärmung ausgesetzt worden war, wurden noch bessere Ausbeuten erhalten. Offenbar ist zu lange Hitzeeinwirkung auch im Hochvak. auf das Rohöl zu vermeiden, da sich auch der Kugelrohrinhalt während der Erhitzungsperiode laufend dunkler färbte.

Zur Analyse wurde wenig Öl noch einmal destilliert, Sdp. $_{0,008}$ 67 bis 69°, $n_D^{26°}$: 1,4890.

$C_7H_9O_3NCl_2$ (226,06). Ber. C 37,19, H 4,01, N 6,19, Cl 31,37.
Gef. C 37,18, H 3,99, N 6,45, Cl 31,64.

Die qualitative Untersuchung ergab Schwefelfreiheit von Anwesenheit von N, Cl, sodaalkal. $KMnO_4$ und $Br_2/CHCl_3$ zeigten keine Doppelbindung. Zur Identifizierung des Serinskeletts wurde wenig Oxazolinester (V) mit 5 n NaOH in der Hitze (zirka 50°) verseift (Lösung), dann mit konz. HCl stark sauer gemacht und 4 Min. gekocht. Nach dem Herstellen des Trockenrestes wurde mit Alkohol-Wasser 3 : 1 aufgenommen, filtriert und mit 10% NH_3 eben alkalisch gemacht, wobei sich geringe Kristallabscheidung beobachten ließ. Eine Probe der Lösung mit den Kristallen gab beim Erwärmen mit Ninhydrin den für α-Aminosäuren charakteristischen tiefblauen Farbton.

Die *Estergruppe* wurde nach *Feigl*[13] unter Zusatz von 2 Tropfen Äthanol nachgewiesen; doch gibt das 2-Phenyloxazolin als Amid ebenfalls eine positive Esterreaktion.

Zur Darstellung des sehr labilen *Pikrats* wurden 213 mg Öl mit 300 mg Pikrinsäure (1,5 Äquiv.) in absol. Äther gelöst (intensive Gelbfärbung!) und dann mit getrocknetem, destilliertem Petroläther (30 bis 50°) bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach dem Stehen im Eisschrank während einiger Stunden wurden glashelle, gelbe Kriställchen filtriert (Waschen mit absol. Äther-Petroläther 1 : 1), 443 mg, vom Schmp. 71 bis 88° (u. Zers.); das Pikrat war in Äther mittelmäßig, in Alkohol leicht, in Wasser mäßig, in $CHCl_3$ schwer und in Petroläther unlöslich. An der Luft *verwittert* es schnell, außerdem werden ölige Harze beobachtet. Umkristallisation aus

[13] *F. Feigl* und Mitarbeiter, Mikrochem. 15, 12 (1934). — Vgl. auch *F. Feigl*, Qualitative Analysis by Spot Tests, 3. Aufl. 1947.

Äther-Petroläther oder aus Alkohol-$CHCl_3$-Petroläther führten nur im letzteren Falle zu geringer Verbesserung des Schmp. (74 bis 88°).

Eine *Kristallisation* des Esters (V) konnte auch bei — 20° nicht erzielt werden.

Zur Hydrolyseempfindlichkeit des 2-Dichlormethyl-oxazolin-carbonsäure-esters (V). Der frisch destillierte Oxazolinester färbt sich beim Aufbewahren im Verlaufe von 2 bis 3 Tagen dunkel und wird trübe. Während im verschlossenen Gefäß erst nach 3 bis 4 Tagen lange Kristallnadeln zu beobachten sind, wird der Ester beim Stehen in offenen Gefäßen innerhalb von 12 Stdn. zu zirka 50% kristallin; diese Kristalle erweisen sich nach dem Abpressen auf Filterpapier und Auswaschen mit Petroläther als *N-Dichloracetyl-serin-äthylester (II).* Schmp. 73 bis 76°, Mischprobe mit nach Versuch 1 dargestelltem Ester 71 bis 76°. Am besten wird der Oxazolinester (V) im Hochvak. aufbewahrt.

β-(4-Nitrophenyl)-α,α'-dichlor-hydracrylsäure.

Von

H. Bretschneider und **G. Sporidi.**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 1. Juli 1954.)

Basenkatalysierte Kondensation von 4-Nitrobenzaldehyd mit Dichloracetonitril in Methanol lieferte ein als Methyliminoäther aufgefaßtes Kondensationsprodukt, dessen salzsaure Hydrolyse die im Titel genannte Säure ergab. Sie erwies sich als völlig ident mit einem Präparat, das in einer vorigen Arbeit durch Hydrolyse des 2-[β-(4-Nitrophenyl)-β-oxy-α,α-dichlormethyl]-oxazolin erhalten wurde.

In einer vorangegangenen Mitteilung[1] wurde die überraschend leichte Kondensation des 2-Dichlormethyl-oxazolins mit 4-Nitrobenzaldehyd beschrieben, die ohne Katalysatoren in Methanollösung bei 20° zum 2-[β-(4-Nitrophenyl)-β-oxy-α,α'-dichloräthyl]-oxazolin führte. Den präparativen Beweis für die Konstitution des Kondensationsproduktes erbrachte die heiße, saure Hydrolyse der Verbindung, wobei neben Äthanolamin eine unbekannte starke Säure erhalten wurde, welcher die Konstitution einer β-(4-Nitrophenyl)-α,α'-dichlor-hydracrylsäure (Ia) zugeschrieben wurde.

Hier soll über eine zweite Synthese der Säure (Ia) berichtet werden. Zunächst vorgenommene Versuche zur Kondensation von 4-Nitrobenzaldehyd und Dichloressigsäureester zeigten, daß dieser keinesfalls die gleiche Reaktionsbereitschaft wie das 2-Dichlormethyl-oxazolin zeigt. Es trat weder in Methanol bei 20° und beim Siedepunkt, noch in Methanol mit katalytischen Mengen Pyridin bei 20° und beim Siedepunkt Reaktion ein. Ebensowenig reagierten die beiden Komponenten ohne Lösungs-

[1] *H. Bretschneider, G. Piekarski* und *K. Biemann,* Mh. Chem. 85, 882 (1954).

mittel in Gegenwart von Pyridin oder Piperidin bei Rückflußsieden. Stets konnte 4-Nitrobenzaldehyd fast quantitativ regeneriert werden.

Es wurde daher als sicher reaktiverer Reaktionspartner das *Dichloracetonitril* herangezogen. 4-Nitrobenzaldehyd konnte mit Dichloracetonitril allein aber weder in siedendem Äther, noch ohne Lösungsmittel bei 160° zur Kondensation gebracht werden. Erst als in Methanollösung unter organischer Basenkatalyse gearbeitet wurde, gelang es, eine Kondensation zu erzielen, wobei sich Diäthylamin dem Triäthylamin überlegen zeigte und Temperaturen um 0° für das Gelingen der Kondensation sich als wesentlich erwiesen. So wurde nach 120stünd. Reaktion bei 18° oder 72stünd. bei —15° zirka 20% Ausbeute an einem bei 145° schmelzenden Kondensationsprodukt erhalten, während 72stünd. Reaktion mit überschüssigem Dichloracetonitril bei 0° 46% an diesem Kondensationsprodukt lieferte (Versuch 2), von dem alsbald festgestellt wurde, daß es sich leicht in die gewünschte Säure (Ia) überführen ließ. Ein Versuch, die Reaktionszeit durch Temperaturerhöhung zu verkürzen, ergab jedoch nach $2^1/_2$stünd. Reaktion bei 45° ein wohl N-, nicht mehr aber Cl-haltiges Produkt vom Schmp. 200°, das nicht weiter untersucht wurde (Versuch 1).

Die Analyse des Kondensationsproduktes zeigte, daß der infolge ihrer Zersetzlichkeit nur bei Zimmertemperatur getrockneten Verbindung (Zersp. 145 bis 146°) die Bruttoformel $C_{10}H_{10}O_4N_2Cl_2$ mit einer CH_3O-Gruppe (Methoxylbestimmung) zukommt, wonach das Nitril-methylalkoholat bzw. der isomere Methyliminoäther vorliegen muß. Eine Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten wurde nicht gefällt. Obwohl das Standardverfahren nach *Pinner* zur Herstellung von Iminoäthern aus Nitrilen und Alkoholen die Verwendung von mindest molaren Mengen Chlorwasserstoff vorsieht, gelang es doch *Steinkopf*[2], den Trichloracetiminoäther aus dem Nitril und Alkohol allein zu bereiten, das heißt die Positivierung des C-Atoms der Nitrilgruppe ist durch die Nachbarschaft eines hochchlorierten C-Atoms genügend groß, um Additionsreaktionen von Neutralmolekülen zu gestatten und erinnert an die leichte Bildung von Alkoholaten und Hydraten bei Dichlor- und Trichloracetaldehyd. Es ist daher wahrscheinlicher, daß unsere Verbindung vom Zersp. 145 bis 146° den Methyliminoäther (II) vorstellt.

Die Verbindung zeigt in der Kälte starke Reduktion von ammoniakalischer Silbernitratlösung, was unter Annahme einer raschen intermediären Bildung eines Ketolderivats durch Hydrolyse gut verständlich ist. Mit Kalilauge tritt unter Ammoniakabspaltung eine dunkelrote Färbung auf.

Die Umformung des vermutlichen Iminoäthers (II) in die Säure (Ia) kann infolge der hohen Säurebeständigkeit der letztgenannten Verbindung

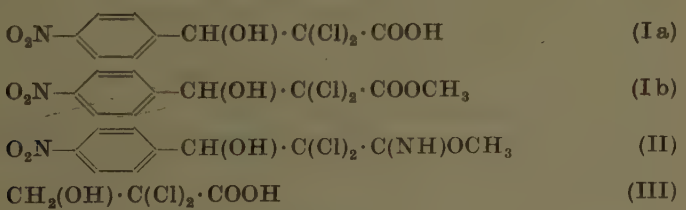
[2] *W. Steinkopf*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1643 (1907). — *W. Steinkopf* und *R. Semmig*, ibid. **53**, 1149 (1920). — Vgl. auch *J. Houben* und *H. Kauffmann*, ibid. **46**, 2831 (1913).

leicht durch konz. HCl vorgenommen werden. Der Iminoäther geht dabei zunächst in der Kälte in Lösung, ein kristalliner farbloser Niederschlag scheidet sich erneut aus, der aber noch nicht in $NaHCO_3$ löslich ist und eventuell das Chlorhydrat des Iminoäthers vorstellt. Die Säure bildet sich in fast quantitativer Ausbeute erst nach kurzem Kochen der sich in der Wärme rasch klärenden Lösung, aus der sie beim Erkalten kristallisiert (Versuch 3). Die aus verschiedenen Lösungsmitteln gut umkristallisierbare Säure erwies sich nach der Mischprobe, Analyse und Mischprobe ihres mit Diazomethan erhaltenen Methylesters (Versuch 4), ident mit einem nach der vorherigen Mitteilung[1] erhaltenen Produkt. Sie gibt, wie der Iminoäther, in der Kälte eine positive *Tollens*-Reaktion. Mit starker Natronlauge treten ähnliche Färbungen auf wie mit der Verbindung vom Schmp. 145 bis 146°.

Die vorliegenden qualitativen Beobachtungen über die relative Aktivierung des H-Atoms der Dichlormethingruppe für die Kondensation mit 4-Nitrobenzaldehyd durch eine benachbarte Carbäthoxy-, Nitril- oder Oxazolin-Gruppierung[1] weisen wohl deutlich auf den überragenden Einfluß der letztgenannten Gruppe hin; freilich ist ein direkter Vergleich nicht statthaft, weil der Oxazolingruppe außer ihrer aktivierenden Wirkung auch eine katalytische infolge ihrer basischen Eigenschaften zukommen wird.

Schließlich sei erwähnt, daß die aliphatische Stammsubstanz unserer Säure, die α,α'-Dichlorhydracrylsäure (III), vor einiger Zeit von *Prins*[3] in der nach ihm benannten Reaktion aus Formaldehyd, Tetrachloräthylen und konz. Schwefelsäure dargestellt wurde. Ein Versuch, die *Prins*sche Reaktion auf das System 4-Nitrobenzaldehyddiacetat, Tetrachloräthylen und Schwefelsäure zu übertragen, war, wie zu vermuten war, erfolglos.

Formelübersicht.



Experimenteller Teil.

(G. Sporidi.)

Vorversuche zur Kondensation von 4-Nitrobenzaldehyd mit Dichloracetonitril (Molverhältnis 1 : 1). Je 3 g Aldehyd und 2,2 g Nitril wurden in 50 ccm Methanol mit 0,3 g Diäthylamin die angegebene Zeit reagieren gelassen und

[3] *H. J. Prins*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **51**, 469 (1932).

aus dem schonend hergestellten Vakuumkonzentrat das anfallende Kristallisat isoliert. Es ergaben sich folgende Ausbeuten:

Der Versuch e, der in der Wärme zu einer nicht näher untersuchten halogenfreien Verbindung führte, ist als Versuch 1 im folgenden beschrieben.

Versuch 1: 3 g 4-Nitrobenzaldehyd (0,02 Mol) und 2,2 g Dichloracetonitril (0,02 Mol) wurden in 50 ccm absol. Methanol gelöst, mit 0,3 g Diäthylamin versetzt und am Wasserbad $2^1/_2$ Stdn. auf 45° erwärmt. Nach 1 Std. zeigte sich ein stark voluminöser Niederschlag. Dieser wurde abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. 870 mg gelber Kristalle vom Schmp. 193 bis 200°. Aus der Mutterlauge konnten durch Vakuumkonzentration noch 120 mg vom Schmp. 190 bis 197° gewonnen werden, insgesamt 990 mg Rohprodukt. Nach weiterem Einengen verblieb ein dunkelrotbraunes Öl.

Tabelle der Rohausbeuten an Verbindung vom Schmp. 145 bis 146°.

Zeit in Stdn.	Temp.	Ausbeute in %
a) 120	+ 18°	12,6
b) 24	— 15°	9,55
c) 48	— 15°	15,95
d) 72	— 15°	20,45
e) $2^1/_2$	+ 45°	0,00

Da die gebildete Verbindung halogenfrei war, wurde sie nicht weiter untersucht. Das Ergebnis dieses Versuches und der in der nebenstehenden Tabelle vermerkten ließ die Vermutung aufkommen, daß die Reaktion nur bei tiefer Temperatur zu befriedigenden Ausbeuten an dem gewünschten Produkt vom Schmp. 145° führt.

Versuch 2: Kondensation bei tiefer Temperatur mit überschüssigem Dichloracetonitril. Der Ansatz wurde dreifach unterteilt. Je 3 g 4-Nitrobenzaldehyd (0,02 Mol) wurden mit je 3,3 g Dichloracetonitril (50% Überschuß) in 50 ccm absol. Methanol gelöst und mit 0,3 g Diäthylamin versetzt. Die Lösungen wurden zwischen — 2° und + 2° 72 Stdn. stehengelassen. Anschließend wurden die Ansätze vereinigt und geringe Verunreinigungen abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde zu zirka 80 bis 90% im Vak. bei Zimmertemp. abgezogen. Der resultierende Kristallbrei wurde abgesogen. Nach mehrmaligem Waschen mit kaltem Äther wurden 8,15 g blaßgelber Kristalle vom Schmp. 139 bis 143° erhalten (46,4% Ausbeute, bezogen auf 4-Nitrobenzaldehyd). Das Produkt wurde 4mal aus Methanol umkristallisiert. Die schwach gelb gefärbten, gut ausgebildeten tafelförmigen Kristalle schmelzen bei 145 bis 146° (Zers.).

Zur Analyse wurde bei 20° über P_2O_5 getrocknet.

$C_{10}H_{10}O_4N_2Cl_2$ (293,0). Ber. N 9,56, Cl 24,20, CH_3O 10,59.
Gef. N 9,64, 9,46, Cl 24,24, CH_3O 11,40.

Die Verbindung erweist sich als recht labil: nach Aufkochen in Methanol und Herstellung des Eindampfrückstandes am Wasserbad zeigt der Schmp. von 108 bis 112° schon eine Zersetzung an. Die Verbindung ist gut löslich in Aceton, Methanol, Äthanol, löslich in Eisessig, heißem Wasser, sehr schwer löslich in Äther und fast unlöslich in kaltem Wasser. Die *Tollens*-Reaktion mit in Wasser suspendierter Verbindung zeigt kalt schon Grau-, bei gelindem Erwärmen Schwarzfärbung. Mit konz. NaOH behandelt, tritt in der Wärme Lösung, Gelb- und bald Braunfärbung unter NH_3-Entwicklung ein. Wird die Verbindung mit kalter konz. HCl behandelt, geht sie in Lösung. Nach kürzester Zeit aber scheiden sich weiße Nadeln ab. Mit *Tollens*-Reagens behandelt, zeigen diese Kristalle in der Kälte schon starke Reduktionswirkung.

Mit kalter konz. NaOH behandelt, tritt unter Gelbfärbung Lösung ein. Beim Aufkochen vollzieht sich zweimaliger Farbumschlag von gelb nach braunviolett, wobei NH_3 entweicht.

Versuch 3: α,α'-Dichlor-β-(4-nitrophenyl)-hydracrylsäure (Ia). 1 g des Iminoäthers wurde in 15 ccm konz. HCl eingetragen, wobei die oben beschriebenen Lösungsvorgänge zu beobachten sind. Anschließend wird 1 Std. am Rückflußkühler erhitzt (völlige Lösung der nach anfänglicher Lösung wieder ausgefallenen Kristalle). Nach dem Erkalten der Lösung kristallisieren *weiße* Nadeln aus. Ein Großteil der HCl wurde im Vak. abgezogen, der Ansatz mit Wasser auf 50 ccm verdünnt und 4mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden nun 4mal mit je 5 ccm konz. $KHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten $KHCO_3$-Lösungen wurden mit 4 n HCl angesäuert, wobei sich nach Trübung die Säure zunächst als Öl abschied, welches beim Anreiben kristallisierte. Man nahm wiederum in reichlich Äther auf und erhielt aus den mit Natriumsulfat getrockneten Lösungen 0,95 g Säure vom Schmp. 194 bis 200° (Ausbeute fast quantitativ).

Die Säure wurde einmal aus Wasser umkristallisiert, weiterhin 5mal aus Äther-Petroläther. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Chloroform, gefolgt von nochmaliger aus Äther-Petroläther, schmilzt die Verbindung u. Zers. bei 199 bis 200°. Zur Analyse wurde bei 20° über P_2O_5 getrocknet.

$C_9H_7O_5NCl_2$ (280,1). Ber. C 38,60, H 2,52. Gef. C 38,88, H 2,68.

Die in kaltem Wasser mäßig, in heißem Wasser gut lösliche Verbindung ist in organischen Solventien im allgemeinen, ausgenommen Petroläther, recht gut löslich (z. B. Äther, Alkohol, Aceton; schwerer Chloroform).

Die Mischprobe mit der nach der vorangegangenen Mitteilung[1] erhaltenen Säure vom Schmp. 201 bis 202° ergab keine Depression.

Versuch 4: Methylester der Säure (Ib). 0,56 g Säure ($^2/_{100}$ Mol) wurden in 5 ccm Äther gelöst und mit 9 ccm ätherischer Diazomethanlösung 24 Stdn. reagieren gelassen. Nach Abtrennung eventueller saurer Bestandteile mit 3 ccm $NaHCO_3$-Lösung resultierten 0,55 g vom Schmp. 116 bis 118° (97% d. Th.); nach 3maligem Umfällen aus Äther-Petroläther Schmp. 118 bis 121°. — Der Ester erwies sich nach Mischprobe (118,5 bis 120°) und Brechung der Schmelze als völlig ident[4] mit einem früher dargestellten Präparat[1]:

Brechungsindex der Schmelze:

Substanz	Brechungsgleichgewicht
Ester vom Vers. 4.....	1,5301 bei 118—121°
Ester nach[1]	1,5301 bei 117—120°

[4] Wir danken Frau Prof. Dr. *M. Brandstätter* (Pharmakognostisches Institut der Universität Innsbruck) für diese Identitätsfeststellung.

Zur Kinetik und Thermodynamik der Zermahlungsvorgänge. II[1].

Die Anwendung radioaktiver Isotope[2].

Von

G. F. Hüttig, W. Simm und G. Glawitsch.

Aus dem Institut für anorganische und physikalische Chemie der Technischen Hochschule Graz.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 2. August 1954.)

In einem Glaspulver wurden einzelne Siebfraktionen gegen die identischen, aber mit dem radioaktiven ^{60}Co homogen indizierten Siebfraktionen ausgetauscht und die Verteilung über die nicht indizierten Fraktionen im Verlaufe der weiteren Mahlung festgestellt. Aus den so erhaltenen Verteilungsfunktionen und aus der Gültigkeit einer Reaktion erster Ordnung für den Mühlenangriff konnten die den Mahlungsverlauf rational beschreibenden Gleichungen und Konstanten gefolgert werden.

1. Experimentelles.

Anordnung und Verlauf der Versuche sind hier die gleichen wie in der Mitteilung I (loc. cit.) angegeben. Das Mahlgut war diesmal nicht Sand, sondern Glas, für dessen Herstellung wir der Glasfabrik Stölzle A. G. in Köflach zu Dank verpflichtet sind. Zwecks Herstellung des indizierten Glases wurde auf je 6,1 kg der Glasschmelze 0,1 g ^{60}Co zugesetzt; um die völlige Identität mit dem nicht indizierten Glas zu wahren, wurde auch hier der gleichen Schmelze die gleiche Menge gewöhnlichen Kobalts zugesetzt. In allen Fällen wurde für Durchmischung der Schmelze bis zur vollständigen Homogenität gesorgt. Für völlige Gleichheit in der Zusammensetzung und Herstellungsgeschichte beider Glasarten muß gesorgt werden. Die für die eigentlichen Mahlversuche verwendeten Ausgangspulver waren bereits in der Kugelmühle unter den gleichen Mahlbedingungen vorgemahlen. Über den Austausch einzelner Siebfraktionen des inaktiven Pulvers durch die entsprechenden Fraktionen des aktiven Pulvers, ferner über die Bestimmung

[1] I. Mitteilung: *G. F. Hüttig, H. Sales* und *O. Staufenberger*, Mh. Chem. 85, 588 (1954).

[2] Vorgetragen in gekürzter Form auf dem „XXVIIe Congres International de Chimie Industrielle", Brüssel, September 1954.

des in einer Fraktion enthaltenen radioaktiven Anteiles mit Hilfe des *Geiger-Müller*-Zählers sowie über die Prüfung der Selbstabsorption, der Sekundärindizierung durch Strahlung, des Anhaftens feiner aktiver Teilchen an dem Grobkorn und den Siebmaschen berichtet *W. Simm* ausführlich an anderer Stelle[3].

Die Verwendung radioaktiv indizierter Fraktionen ermöglicht auch eine weitgehende Aufdeckung und Beurteilung der Fehler in der Siebanalyse sowie einiger bisher unbekannter Eigentümlichkeiten. Wird aus einem aktiven Pulver eine Fraktion herausgesiebt und diese mit einer bezüglich der Korngröße benachbart liegenden Fraktion des nichtaktiven Pulvers vermischt und diese Mischung dann neuerlich auseinandergesiebt, so erhält man recht genau wieder die Gewichtswerte, wie sie der Mischung einverleibt wurden. Werden aber die so erhaltenen Fraktionen mit dem *Geiger-Müller*-Zähler untersucht, so zeigt es sich, daß ein Teil der ursprünglichen nichtaktiven Fraktion aktiv ist und daß dementsprechend die ursprüngliche aktive Fraktion durch nichtaktive Anteile verdünnt ist. Die Vielgestaltigkeit der einzelnen Körner bewirkt, daß sie einmal durch eine gegebene Öffnung hindurchschlüpfen, ein zweites Mal aber nicht, je nach der Lage, die sie zur Öffnung einnehmen. Die Auswirkung auf die Ergebnisse ist so, daß die Impulsmaxima etwas gedrückt, die Minima etwas gehoben werden.

Die Glaspulver wurden in einer Kugelmühle während der Zeit τ (Min.) gemahlen. Die Porzellantrommel hatte einen Rauminhalt von 1000 ccm und enthielt als Mahlkörper 121 Stahlkugeln von 13 mm Durchmesser und 125 ccm des Glaspulvers. Die Umdrehungszahl pro Minute betrug 80. Nach der Mahlzeit τ wurde von 25,00 g des Glaspulvers eine Siebanalyse vorgenommen, indem diese Menge in 8 Kornfraktionen (= Kornklassen) geteilt wurde, von denen die Fraktion I die Körner mit einem Durchmesser (= x) enthielt, der zwischen 0 bis 65 μ lag, während die Fraktion II die Körner mit dem Durchmesser 65 bis 132, III mit 132 bis 184, IV mit 184 bis 232, V mit 232 bis 260, VI mit 260 bis 322, VII mit 322 bis 370 und VIII mit 370 bis 412 μ enthielten. Körner mit einem x größer als 412 μ waren nicht vorhanden.

2. Ergebnisse.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 wiedergegeben. Auf die Wiedergabe der eine befriedigende Reproduzierbarkeit veranschaulichenden Parallelversuche wird hier verzichtet. Alle in der Tabelle 1 wiedergegebenen Werte beziehen sich auf eine Gesamtmenge des Pulvers von 25,00 g. Es sind die Ergebnisse von drei verschiedenen Versuchsreihen aufgenommen. Die Zahlen im oberen Drittel der Tabelle betreffen Versuche, welche ohne indiziertes Glas bzw. ohne Berücksichtigung desselben vorgenommen wurden. Hier bedeutet ΔD die Anzahl Gramm des Pulvers, welche nach der Mahldauer (τ Min.) in den einzelnen Kornklassen (Numerierung mit römischen Zahlen) enthalten waren. Im mittleren Teil der Tabelle sind die Versuche angegeben, bei welchen die Kornklassen (VII + VIII) radioaktiv indiziert waren und im unteren Teil der Tabelle diejenigen Versuche mit der indizierten Kornklasse V.

[3] *W. Simm*, Diplomarbeit, Technische Hochschule Graz (1954).

Tabelle 1. Die in den einzelnen Kornklassen im Verlaufe der Mahlung vorhandenen insgesamten und radioaktiv indizierten Pulvermengen = ΔD (g).

	$x =$ / $\Delta x =$	I 0—65	II 65—132	III 132—184	IV 184—232	V 232—260	VI 260—322	VII 322—370	VIII 380—412	VII + V 322—4
	τ Min.	65	67	52	48	28	62	48	42	90
ΔD (g) vom Gesamtpulver	0	0,89	3,70	3,82	4,72	2,53	5,83	2,15	1,36	3,5
	7,5	1,46	4,64	4,37	4,76	2,90	4,73	1,50	0,63	2,13
	15	1,90	5,45	4,53	5,12	2,48	4,04	1,09	0,39	1,48
	30	2,76	7,31	5,00	4,35	2,59	2,42	—	—	0,57
	60	4,50	9,08	5,84	3,42	1,23	0,83	—	—	0,10
	120	6,23	11,40	5,27	1,78	0,23	0,10	0,00	0,00	0,00
ΔD (g) von indizierten Pulvern (VII + VIII) indiz.	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	1,92	1,36	3,28
	7,5	0,03	0,11	0,12	0,21	0,21	0,66	1,38	0,64	2,02
	15	0,24	0,36	0,23	0,35	0,19	0,69	0,96	0,31	1,27
	30	0,29	0,61	0,42	0,48	0,38	0,71	—	—	0,51
	60	0,78	1,04	0,73	0,55	0,27	0,32	—	—	0,12
	120	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ΔD (g) von indizierten Pulvern V indiziert	0	0,00	0,00	0,00	0,33	1,78	0,64	0,00	0,00	0,00
	7,5	0,09	0,18	0,14	0,41	1,47	0,58	0,00	0,00	0,00
	15	0,11	0,23	0,27	0,67	1,15	0,47	0,00	0,00	0,00
	30	0,20	0,43	0,41	0,58	0,84	0,18	0,00	0,00	0,00
	60	0,35	0,77	0,57	0,51	0,39	0,10	0,00	0,00	0,00
	120	—	—	—	—	0,08	—	—	—	—

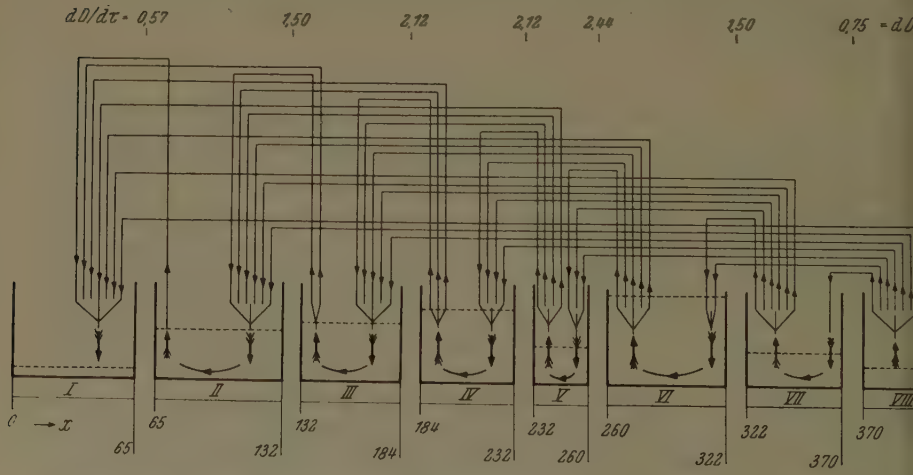


Abb. 1. Schematische Darstellung der Übergänge zwischen den einzelnen Kornklassen während des Mahlvorganges.

Für diese beiden letzteren Versuchsreihen geben die ΔD-Werte die jeweilige Anzahl Gramm des *indizierten* Pulveranteiles an. Der in der Tabelle nicht aufgenommene Quotient $\Delta D/\Delta x$ würde die „Häufigkeit" ($= H$) innerhalb eines Intervalles von $\pm 0{,}5\,\mu$ angeben.

3. Zuwachs und Abnahme der Menge innerhalb einer Kornklasse.

In der Abb. 1 ist die Pulvermenge, mit welcher jede Kornklasse vertreten ist, als in einem eigenen Gefäß befindlich gezeichnet und die Gefäße sind, nach steigender Korngröße des Inhaltes von links nach rechts geordnet nebeneinandergestellt. Die Anzahl Gramm ($= \Delta D$), welche sich zu Beginn der Mahlung in jedem Gefäß befindet, kann in der Tabelle 1 aus der ersten Versuchsreihe für $\tau = 0$ entnommen werden. An Hand der Abb. 1 läßt sich der Mahlvorgang nun so beschreiben, daß infolge der Kornzertrümmerung dauernd Material von den höheren Kornklassen gegen die niederen abwandert, daß also dauernd ein Materiefluß von rechts nach links stattfindet. Die dadurch hervorgerufenen zeitlichen Veränderungen der ΔD-Werte können gleichfalls für jede Kornklasse der Tabelle 1 [Absatz „ΔD (g) vom Gesamtpulver"] entnommen werden.

Nun ist diese zeitliche Veränderung, welche das ΔD in einer jeden Kornklasse erleidet, einmal bedingt durch den Zuwachs infolge der Zertrümmerung in den höheren Kornklassen und ferner durch die Abnahme infolge Zertrümmerung innerhalb der eigenen Kornklasse. In der Abb. 1 ist dies dadurch symbolisch ausgedrückt, daß in jeder Kornklasse ein nach innen (Zuwachs) und ein nach außen (Abnahme) gerichteter Pfeil stark eingezeichnet ist. Ausnahmen hievon bilden nur die höchste Kornklasse (VIII), wo keine Zunahme und die niedrigste Kornklasse (I), wo keine Abnahme erfolgen kann. Da bei einer Zertrümmerung im allgemeinen nicht Körner von untereinander gleicher Größe entstehen, so muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die Zertrümmerungsprodukte einen — wenn auch durch ein verschiedenes Ausmaß gekennzeichneten — Zuwachs in allen nächst niederen Kornklassen bedeuten. Bedenkt man, daß dies für alle Kornklassen (mit Ausnahme von I) gilt, so führen die in den einzelnen Kornklassen (II bis VIII) verschiedenartig charakterisierten 7 Zertrümmerungsvorgänge zu insgesamt 28 Wegen des Mahlflusses, so wie sie schematisch in der Abb. 1 gezeichnet sind. *Die Gesetze bzw. deren Konstanten für jeden solcher Teilvorgänge festzustellen, ist das Grundproblem der Zermahlungskinetik.*

Gemäß den obigen Darlegungen gilt für jede Kornklasse der Ansatz

$$\frac{\delta \Delta D}{\delta \tau} = \frac{\text{Gewichtszunahme}}{\delta \tau} - \frac{\text{Gewichtsabnahme}}{\delta \tau}.$$

4. Die Gewichtsabnahme. („*Wo* mahlt die Mühle?")

Dort, wo die Gewichtszunahme = Null ist, ist das beobachtete $\delta \Delta D/\delta \tau$ ausschließlich ein Maß für die Anzahl der von dem Mühlenangriff erfaßten Körner. Diese Voraussetzung trifft streng zu bei der Kornklasse VIII, und mit hinreichender Näherung bei der Kornklasse VII nach der 7,5. Minute und der Kornklasse VI nach der 15. Minute. Ferner erhält bei der dritten (in der Tabelle 1 untersten) Versuchsreihe der

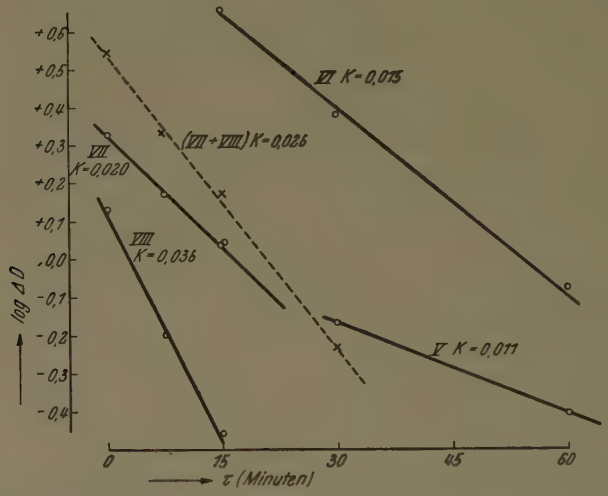


Abb. 2. Prüfung der Gültigkeit einer Reaktion erster Ordnung für den Mühlenangriff.

indizierte Anteil der Kornklasse V etwa von der 30. Minute an praktisch keinen Zufluß von indiziertem Material mehr.

Dort, wo lediglich die Frage nach der von dem Mühlenangriff erfaßten Anzahl der Körner (ohne Rücksicht auf die Verteilungsfunktion der Zerkleinerungsprodukte) gestellt ist, hat sich ein Zerfall nach einer Reaktion erster Ordnung als zuständig erwiesen (vgl. Mitteilung I, loc. cit.). Dies besagt die Gültigkeit des Ansatzes

$$\frac{\delta \Delta D}{\delta \tau} = K \cdot \Delta D \text{ oder } \log \Delta D_1 - \log \Delta D_2 = K\,(\tau_2 - \tau_1),$$

wobei wir den Faktor K als den „Geschwindigkeitskoeffizient des Mühlenangriffes" bezeichnen. In der Abb. 2 sind auf der Abszisse die Werte für τ (Min.) und auf der Ordinate die zugehörigen für $\log \Delta D$ beobachteten Werte eingetragen. Wenn K eine zeitunabhängige Konstante ist, so müssen die zu der gleichen Kornklasse gehörigen Punkte auf eine Gerade zu liegen kommen. Die Tangente des Neigungswinkels gegen die Abszisse gibt unmittelbar den Wert der Konstanten K an.

Der Abb. 2 kann entnommen werden, daß für die geprüften Fälle innerhalb des Versuchsfehlers tatsächlich der Mühlenangriff nach einer Reaktion erster Ordnung erfolgt. In der gleichen Abbildung sind auch die Zahlenwerte für den zu jeder Kornklasse zuständigen K-Wert eingetragen. Des ferneren ist auch die Gerade eingezeichnet, welche dann zuständig wäre, wenn man die Kornklassen VIII und VII formal als einzige Kornklasse (VIII + VII) betrachten würde.

Der Abb. 2 kann man ferner entnehmen, daß die Konstante des Mühlenangriffes von der Korngröße deutlich abhängig ist. Diese Art der Abhängigkeit veranschaulicht Abb. 3. Daselbst ist auf der Abszissenachse die Korngröße $= x\,(\mu)$ aufgetragen und über der mittleren Korngröße einer jeden Kornklasse ist als Ordinate der zugehörige K-Wert eingezeichnet. Mit dieser Darstellungsweise haben wir auch den Übergang von der willkürlichen Aufteilung in 8 Kornklassen zu einer Aufteilung des Pulvers in unendlich viele Kornklassen beschritten.

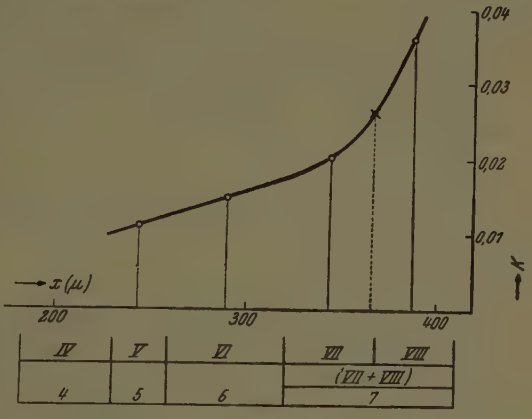


Abb. 3. Die Abhängigkeit der Konstante des Mühlenangriffes (= K) von der Korngröße (= x).

5. Die Gewichtszunahme. („*Wohin* mahlt die Mühle?")

Eine notwendige Einschränkung des hier zunächst völlig Unbestimmten, aber keine eindeutige Antwort ist durch eine Feststellung der zeitlichen Veränderungen der Korngrößenverteilung gegeben. Die Abb. 4 zeigt, wie sich die „Häufigkeiten" $(= H = \Delta D/\Delta x)$ im Verlaufe der Mahlung ändern. Zu jeder dort gezeichneten Kurve ist die Mahldauer $= \tau$ vermerkt. Dieser Abbildung liegen die Beobachtungen zugrunde, wie sie in der obersten Versuchsreihe der Tabelle 1 aufgenommen sind.

Auffallend häufig läßt sich bei Pulvern, welche durch mechanische Zerkleinerung entstanden sind, die Korngrößenverteilung durch die *Rosin-Rammler*sche Funktion wiedergeben[4]. Es wurde ferner beobachtet, daß die zeitliche Veränderung der Verteilung während des Mahlvorganges sich nur in einer Veränderung der *einen* Konstanten dieser Gleichung auszuwirken braucht, wohingegen die andere Konstante ihren Zahlen-

[4] *K. Konopicky*, Radex-Rundschau 1948, 141.

wert beibehält[5]. Der bisher empirische Charakter der *Rosin-Rammler*-schen Gleichung ist durch die Deduktionen von *O. Theimer*[6] mit einem naturwissenschaftlichen Sinn erfüllt worden.

Die Kornverteilungen unserer in der Tabelle 1 gekennzeichneten Pulver lassen sich nicht durch die *Rosin-Rammler*sche Funktion wiedergeben. Die Ursache hierfür mag darin liegen, daß das für unsere Versuchsreihen als Ausgangsprodukt verwendete Glaspulver eine nicht nach homogenen Prinzipien ausgewählte Vorbehandlung erfahren hat. Wir müssen also auf die Unterstützungen, welche wir von dieser Seite aus erhofft haben, verzichten. Wir haben lediglich an dem oberen Rande der Abb. 1 den Mahlfluß $= M = dD/d\tau$ für diejenigen x-Werte eingezeichnet, welche die Grenzen unserer Kornklassen bezeichnen. Es be-

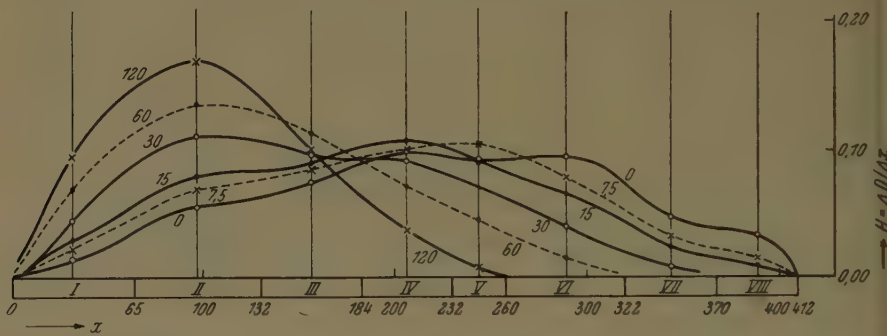


Abb. 4. Die zeitlichen Veränderungen der Korngrößenhäufigkeiten $= H = \Delta D/\Delta x$ im Verlaufe der Mahlung.

deutet M die Anzahl g Pulver (bezogen auf eine Mühlenfüllung von 25,00 g), welche in den ersten 7,5 Minuten von Kornklassen $> x$ in solche $< x$ übergegangen sind. Diese Betrachtungen sind bei der nachfolgenden Auswertung nicht mitbenützt worden.

Für die nachfolgenden Betrachtungen wollen wir Vereinfachungen in der Bezeichnungsweise durchführen, indem wir die Numerierung der Kornklassen statt wie bisher mit römischen, nunmehr mit arabischen Ziffern durchführen, wobei wir die beiden bisherigen Kornklassen VIII + VII zu einer einzigen Kornklasse Nr. 7 zusammenziehen. Ferner wollen wir statt ΔD einfach D schreiben und jedem Symbol einen Index hinzufügen, welcher die Kornklasse kennzeichnet, auf welche es sich bezieht; so bedeutet beispielsweise D_5 die Anzahl Gramm Glas, welche sich in einem bestimmten Zeitpunkt in der Kornklasse 5 befindet oder es bedeutet K_7 den für die Kornklasse 7 zuständigen Wert der Konstanten

[5] *G. F. Hüttig*, Dechema-Monographien **21**, 107 (1952), Abb. 8. — *A. Langer*, Diplomarbeit, Technische Hochschule Graz (1951).

[6] *O. Theimer*, Kolloid-Z. **128**, 1 (1952).

des Mühlenangriffes. Es ist also beispielsweise die Abnahme von $D_7 = \frac{\delta D_7}{\delta \tau} = K_7 \cdot D_7 = k_{76} \cdot D_7 + k_{75} \cdot D_7 + k_{74} \cdot D_7 + k_{73} D_7 + k_{72} D_7 + k_{71} D_7$.

Denn es ist klar, daß die Abnahme $\delta D_7/\delta \tau$ nach einer bestimmten Verteilungsfunktion als Zunahme in den verschiedenen niedrigeren Kornklassen auftreten muß (vgl. Abb. 1). In dem obigen Ansatz haben wir den Koeffizienten, der den Anteil bestimmt, der von der Klasse 7 nach Klasse 6 geht, mit k_{76}, denjenigen, der von Klasse 7 nach Klasse 5 übergeht, mit k_{75} usw. bezeichnet. Es ist selbstverständlich, daß diese Werte außer von der (experimentell zu bestimmenden) Verteilungsfunktion auch durch die Beziehung

$$K_7 = k_{76} + k_{75} + k_{74} + k_{73} + k_{72} + k_{71}$$

bestimmt sind. Bei einer Aufteilung eines Pulvers in 7 Kornklassen sind es 21 Konstanten k, welche den Mahlungsverlauf eindeutig festlegen.

Tabelle 2. Übersicht über die den Mahlungsablauf bestimmenden Konstanten k und deren Zahlenwerte.

k_{76}	k_{75}	k_{74}	k_{73}	k_{72}	k_{71}	K_7
0,012	0,004	0,004	0,003	0,002	0,001	0,026
k_{65}	k_{64}	k_{63}	k_{62}	k_{61}		K_6
(0,004)	(0,003)	(0,003)	(0,003)	(0,002)		0,015
k_{54}	k_{53}	k_{52}	k_{51}			K_5
0,002	0,003	0,004	0,002			0,011
k_{43}	k_{42}	k_{41}				K_4
k_{32}	k_{31}					K_3
k_{21}						K_2

In der Tabelle 2 ist eine Übersicht über die den Mahlungsablauf bestimmenden Konstanten k und deren Zahlenwerte, insoweit sich diese auf der Grundlage der vorliegenden Beobachtungen feststellen ließen, aufgenommen. Die Verteilungsfunktion für die Kornklasse 7 ist an Hand der Tabelle 1 aus der ersten (obersten) Versuchsreihe in dem Zeitintervall von 0 bis 7,5 Minuten erhalten worden; die Verteilungsfunktion für die Kornklasse 5 ist in gleicher Weise auf Grund der zweiten (mittleren) Versuchsreihe festgestellt worden, während die Verteilungsfunktion für die Kornklasse 6 sich durch Interpolation zwischen den Verteilungsfunktionen von Kornklasse 7 und 5 ergab. Zur Festlegung der Verteilungsfunktionen der niederen Kornklassen müßten Ergänzungsversuche durchgeführt werden, bei welchen Indizierungen innerhalb ihres Bereiches vorgenommen werden.

Der Zuwachs in irgendeiner Kornklasse (z. B. in D_4) ist gegeben durch den Ausdruck

$$\frac{\delta D_4}{\delta \tau} = k_{54} \cdot \frac{\delta D_5}{\delta \tau} + k_{64} \cdot \frac{\delta D_6}{\delta \tau} + k_{74} \cdot \frac{\delta D_7}{\delta \tau}.$$

Da angenommen werden darf, daß die Verteilungsfunktion innerhalb einer Kornklasse weitgehend unabhängig ist von der jeweils in dieser Kornklasse enthaltenen Anzahl Körner, so wird man den Verteilungskoeffizienten k den Charakter von über den ganzen Mahlungsverlauf gültigen Konstanten zusprechen müssen. Daß die Summe der für die gleiche Kornklasse zuständigen Verteilungskoeffizienten eine zeitunabhängige Konstante ist, ist überdies durch die Gültigkeit einer Reaktion erster Ordnung für den Mühlenangriff erwiesen.

Grundsätzlich muß festgestellt werden, daß eine zahlenmäßige Festlegung der Konstanten k, wie sie in der Tabelle 2 (nicht ganz vollständig) aufgenommen ist, tatsächlich den gesamten Mahlungsverlauf vollkommen zu beschreiben gestattet.

Über die Addition von Brom an 3,4,5,6-Tetrachlor-cyclohexen-(1) vom Schmelzpunkt 30—31°[1].

Von

Randolph Riemschneider[2].

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 29. März 1954.)

Bei der Addition von Brom an 3,4,5,6-Tetrachlor-cyclohexen-(1) vom Schmp. 30 bis 31° entsteht ein Reaktionsprodukt, das in α- und γ-1,2-Dibrom-2,3,4,5-tetrachlor-cyclohexan vom Schmp. 166° bzw. 123° zerlegt werden konnte. Das α-Isomere hat die Konfiguration 1e 2e(Br) 3e 4e 5p 6p(Cl), das γ-Isomere die Konfiguration 1e 2p(Br) 3p 4p 5e 6e(Cl).

Im Rahmen unserer Arbeiten über die Bestimmung der *Konstitution* und *Konfiguration* der durch Simultanhalogenierung von Benzol hergestellten[3] Dibromtetrachlorcyclohexane der 1,2,3,4,5,6-Reihe haben wir die Untersuchungen über die Addition von Brom an 3,4,5,6-Tetrachlor-cyclohexen-(1) vom Schmp. 30 bis 31° (α-$C_6H_6Cl_4$) wiederaufgenommen[1].

Das bei der Bromierung von 30 g α-$C_6H_6Cl_4$ resultierende Reaktionsprodukt konnten wir durch fraktionierte Kristallisation in *zwei* Dibromtetrachlorcyclohexan-Isomere zerlegen, und zwar in $C_6H_6Cl_4Br_2$ vom Schmp. 166 und 123°. Das höher schmelzende Isomere war Hauptprodukt. Die folgenden Versuche ergaben, daß die beiden aus dem α-$C_6H_6Cl_4$-Bromierungsprodukt isolierten $C_6H_6Cl_4Br_2$-Isomeren mit einigen durch Simultanhalogenierung von Benzol erhaltenen[3] entsprechenden Schmelz-

---

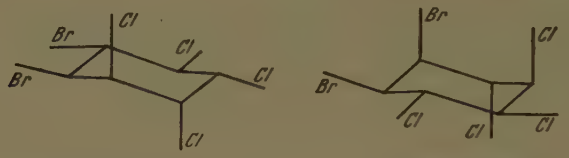
[1] Fortsetzung von Mitt. X der Reihe „Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen", Mh. Chem. **83**, 403 (1952), besonders Versuch 3 d.

[2] Anschrift: Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[3] Mitt. XXII und XXIII, Z. Naturforsch. 8 b, 617, 701 (1953).

punktes identisch sind: Bei der Mischschmelzpunktsbestimmung der betreffenden Präparate trat keine Depression auf. $C_6H_6Cl_4Br_2$ vom Schmp. 123° zeigte im Petrischalenfilmtest gegen *Acanthoscelides obtectus* (Speisebohnenkäfer) insektizide Wirksamkeit. $C_6H_6Cl_4Br_2$ vom Schmp. 166° lieferte mit l-Brucin in Aceton ein linksdrehendes Reaktionsprodukt[3].

Auf Grund dieser Versuche sowie der Tatsache, daß α-$C_6H_6Cl_4$ die Konfiguration 3e4e5p6p[4] besitzt, schreiben wir dem höher schmelzenden $C_6H_6Cl_4Br_2$-Isomeren die Konfiguration *1e2e(Br)3e4e5p6p(Cl)*, dem



α-$C_6H_6Cl_4Br_2$ 1e2e(Br)3e4e5p6p(Cl), γ-$C_6H_6Cl_4Br_2$ 1e2p(Br)3p4p5e6e(Cl).

Abb. 1.

niedrigschmelzenden $C_6H_6Cl_4Br_2$-Isomeren die Konfiguration *1e2p(Br)-3p4p5e6e(Cl)* zu und unterscheiden die beiden Stereoisomeren als α- und *γ-1,2-Dibrom-3,4,5,6-tetrachlor-cyclohexan* voneinander. [Das bei 285° schmelzende β-Isomere hat die Konfiguration 1e2e(Br)3e4e5e6e-(Cl)[5].] Die Konfigurationsbezeichnungen für die $C_6H_6Cl_4Br_2$-Isomeren sind der Tabelle 2 der Mitt. XXIII[3] entnommen (nach Umwandlung der Antipoden- in die Antipodenpaar-Schreibweise).

Experimenteller Teil.

Herstellung von α-3,4,5,6-Tetrachlor-cyclohexen-(1) (α-$C_6H_6Cl_4$).

Das für die Addition von Brom an α-$C_6H_6Cl_4$ in größerer Menge[6] benötigte Ausgangsmaterial stellten wir durch Chlorierung von Benzol in Gegenwart von Jod her[7]. Dieses zuerst von *G. Calingaert* und Mitarbeitern[8] angegebene Verfahren zur Gewinnung von α-$C_6H_6Cl_4$ modifizierten wir wie folgt:

In 800 ml Benzol und 3 g Jod, die sich in einem 1-Liter-Dreihalskolben befanden, leiteten wir unter Rühren und Belichtung mit einer (in 3 cm Entfernung vom Kolben aufgestellten) UV-Lampe zirka 2 Stdn. lang einen starken Chlorstrom ein. Der Kolben wurde während der Reaktion von außen mit Wasser bespült, um eine Temp. von 10 bis 15° einzuhalten. Nach einer

[4] Mitt. XIX, Mh. Chem. 84, 1234 (1953) und l. c. Anm. 1.

[5] Vgl. Mitt. XXIX (im Druck).

[6] Durch Abspaltung von Halogen aus dem ab 159° schmelzenden $C_6H_6Cl_4Br_2$-Isomerengemisch läßt sich α-$C_6H_6Cl_4$ nur in mäßiger Ausbeute gewinnen.

[7] Bei diesen Versuchen erhielten wir auch die anderen in Mitt. XIX[4] untersuchten $C_6H_6Cl_4$-Isomeren.

[8] J. Amer. Chem. Soc. 73, 5224 (1951).

Gewichtszunahme von 450 bis 500 g wurde die Reaktion abgebrochen. Das Benzol war bei dieser Arbeitsweise zum größten Teil verbraucht.

Nachdem zur Entfernung von überschüssigem Chlor und entstandenem Chlorwasserstoff einige Min. Luft durch das Reaktionsgemisch gesaugt worden war, wurde an einer kurzen Kolonne unter Atmosphärendruck destilliert und nach dem Einengen auf $^1/_3$ im Wasserstrahlvak. bis auf 120° erhitzt. Den Rückstand (zirka 330 g) zerlegten wir bei 1 bis 2 mm in folgende Fraktionen:

1. 40 bis 75° 15 g, 2. 75 bis 95° 100 g, 3. 95 bis 125° 155 g, 4. > 125° 55 g.

Fraktion 1 und 3 wurden erneut destilliert und die zwischen 75 und 95° siedenden Anteile mit Fraktion 2 vereinigt. Beim nochmaligen sorgfältigen Fraktionieren gingen bei 1 bis 2 mm zwischen 75 und 95° 150 g über. Diese Fraktion wurde im Eisschrank ohne Lösungsmittelzusatz zur Kristallisation gebracht und der erhaltene Kristallbrei auf einem vorgekühlten *Büchner*-Trichter scharf abgesaugt. Aus dem ablaufenden Öl ließ sich eine zweite Kristallfraktion gewinnen. Nach 2maligem Umkristallisieren aus sehr wenig Petroläther (35 bis 70°) schmolz das so hergestellte α-$C_6H_6Cl_4$ bei 30 bis 31°. Ausbeute 53 g.

α-$C_6H_6Cl_4$ erwies sich als identisch mit einem auf anderem Wege hergestellten α-$C_6H_6Cl_4$-Präparat[4].

α-$C_6H_6Cl_4$ (220). Ber. C 32,8, H 2,73, Cl 64,5.
Gef. C 32,4, H 2,44, Cl 64,6.

Bromierung von α-3,4,5,6-Tetrachlor-cyclohexen-(1) (α-$C_6H_6Cl_4$).

Zu 30 g α-$C_6H_6Cl_4$ vom Schmp. 30 bis 31° in 1000 ml CCl_4 wurden 44 g Brom gegeben. Das intensiv gerührte Gemisch wurde dann bei 10 bis 15° (Wasserkühlung) 1 Std. mittels eingetauchter UV-Lampe belichtet. Nach Abdestillieren des überschüssigen Broms verrieben wir den Rückstand mit Essigester und saugten ab. Aus dem Ungelösten konnte α-$C_6H_6Cl_4Br_2$, aus der Lösung γ-$C_6H_6Cl_4Br_2$ isoliert werden, indem verfahren wurde, wie an anderer Stelle für die Aufarbeitung des bei der Simultanhalogenierung von Benzol erhaltenen Reaktionsproduktes beschrieben worden ist[5]. Das gewonnene α-Isomere schmolz nach Umkristallisieren aus Trichloräthylen und Äthanol bei 166°, das γ-Isomere nach dem Umkristallisieren aus Aceton (das 5% Wasser enthielt) und Petroläther bei 123°.

α-$C_6H_6Cl_4Br_2$ (380). Ber. C 19,0, H 1,6, Cl 37,4, Br 42,0.
Gef. C 19,1, H 1,5, Cl 38,1, Br 42,1.

γ-$C_6H_6Cl_4Br_2$ (380). Ber. C 19,0, H 1,6, Cl 37,4, Br 42,0.
Gef. C 18,8, H 1,7, Cl 37,5, Br 41,8.

Testversuche.

Zur Sicherstellung der Identität der beiden auf verschiedenen Wegen hergestellten $C_6H_6Cl_4Br_2$-Präparate vom Schmp. 123° wurden sie im Petrischalen*filter*test (Filterdurchmesser 8 cm) unter Verwendung von *Acanthoscelides obtectus* (Speisebohnenkäfer) als Versuchstier auf insektizide Wirksamkeit geprüft.

Die in Aceton gelösten Präparate wurden auf Rundfilter gleichmäßig aufgetropft. Belegungsstärke der Filter: 0,1 mg bzw. 1,0 mg $C_6H_6Cl_4Br_2$

vom Schmp. 123°. Die getrockneten Filter wurden in Petrischalen gebracht und dann 25 Speisebohnenkäfer hinzugegeben. Beobachtungszeit: 2 Tage. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Vergleich der insektiziden Wirksamkeit von γ-$C_6H_6Cl_4Br_2$-Präparaten verschiedener Herkunft.

Nach Stunden	γ-$C_6H_6Cl_4Br_2$, Fp. 123° aus α-$C_6H_6Cl_4$				γ-$C_6H_6Cl_4Br_2$, Fp. 123° aus Benzol[3]			
	Prozentuale Schädigung bzw. Sterblichkeit bei Anwendung von mg/Filter							
	0,1 mg		1,0 mg		0,1 mg		1,0 mg	
	geschädigt	tot	geschädigt	tot	geschädigt	tot	geschädigt	tot
	%				%			
5	60	—	100	—	76	—	90	10
24	50	50	30	70	55	45	16	84
48	28	72	—	100	10	90	—	100

Herrn Dipl.-Chem. *S. Bäker* sei für seine Mitarbeit bei der Durchführung der chemischen Versuche, Frl. *M. Müller* für ihre Mitarbeit bei den Testversuchen bestens gedankt. Für die Förderung der vorliegenden Arbeit sprechen wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* an dieser Stelle unseren Dank aus.

Versuche zur Synthese des Cytisins. Dehydrierung von Tetrahydro-cytisin zu Cytisin.

Von

F. Galinovsky, O. Vogl* und W. Moroz.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 8. Juli 1954.)

Die Dehydrierung von Tetrahydro-cytisin zu Cytisin mit Palladium verläuft glatt, wenn man die Iminogruppe durch Acetylierung schützt. Durch Erhitzen des N-Acetyl-tetrahydro-cytisins mit Pd-Mohr bei 280° erhält man so in guter Ausbeute N-Acetyl-cytisin und daraus durch Abspaltung der Acetyl-gruppe mit Salzsäure das Cytisin.

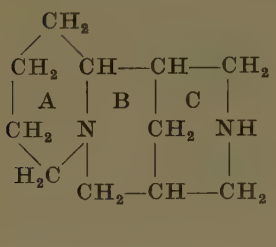
Wir haben vor einiger Zeit über die Synthese des Tetrahydro-desoxy-cytisins (I) berichtet[1], welches das vollständige tricyclische Ringsystem des Cytisins (IV) enthält. Durch Spaltung der racemischen Verbindung mit Weinsäure konnte der rechtsdrehende Antipode erhalten werden, der mit der aus Cytisin durch Perhydrierung des α-Pyridonringes erhaltenen Verbindung identisch war. Wenn man vom Tetrahydro-desoxy-cytisin (I) ausgeht, so ist zur Vollendung der Synthese des Cytisins die Umwandlung des Ringes A in einen α-Pyridonring notwendig, die in zwei Stufen durchgeführt werden kann. Durch Einführung eines Sauerstoffatoms in den Ring A in α-Stellung zum bicyclisch gebundenen Stickstoff würde man zum Tetrahydro-cytisin (II) und durch Dehydrierung des letzteren zum Cytisin (IV) selbst gelangen. Zur Darstellung des Tetrahydro-cytisins sind natürlich auch andere Synthesewege denkbar. Ein den Autoren als eventuell realisierbar erscheinender Weg wurde kürzlich von *Bohlmann, Ottawa* und *Keller*[2] angegeben. In dieser Arbeit angekündigte Versuche zur Dehydrierung des Tetrahydro-cytisins ver-

* Derzeitige Adresse: University of Michigan, Department of Chemistry, Ann Arbor, Michigan, USA.

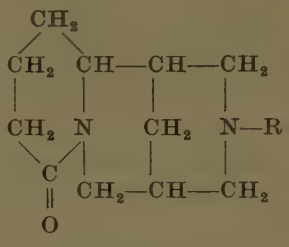
[1] *F. Galinovsky, O. Vogl* und *W. Moroz*, Mh. Chem. 83, 242 (1952).

[2] *F. Bohlmann, N. Ottawa* und *R. Keller*, Ann. Chem. 587, 162 (1954).

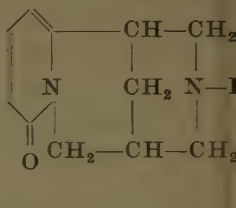
anlassen uns nun, unsere eigenen schon vor einiger Zeit mit dieser Verbindung erfolgreich durchgeführten und in einer Dissertation[3] niedergelegten Dehydrierungsversuche noch vor Abschluß unseres weiteren Versuchsprogramms zu veröffentlichen.



I



II: R = H
III: R = OC · CH_3



IV: R = H
V: R = OC · CH_3

Wie schon von *Späth* und *Galinovsky*[4] gefunden wurde, verläuft die Dehydrierung vieler hydrierter α-Pyridonderivate mit Pd-Mohr bei Temperaturen von 240 bis 270° ziemlich glatt unter Bildung der entsprechenden α-Pyridonderivate. Es bot aber trotzdem wenig Aussicht auf Erfolg, vom Tetrahydro-cytisin durch Dehydrierung mit Palladium zum Cytisin zu gelangen, da dieses beim Erhitzen mit Palladium zur Hauptsache eine Aufsprengung des Ringes C, der den sekundären Stickstoff enthält, erleidet, wobei ein komplexes Gemisch von Reaktionsprodukten entsteht, aus dem schon früher durch Umlagerung entstandene Verbindungen, wie 2-Oxy-6-methyl-chinolin, isoliert werden konnten[5]. Auch andere Versuche zur Dehydrierung des Tetrahydro-cytisins zum Cytisin blieben erfolglos. Es wurde nun die Dehydrierung eines Derivates des Tetrahydro-cytisins versucht, das die Iminogruppe geschützt enthält. Das bei 164° schmelzende N-Acetyl-tetrahydro-cytisin (III) erwies sich als ausgezeichnet brauchbar. Nach 4stündigem Erhitzen mit Pd-Mohr bei einer Höchsttemperatur von 280° (Metallbad) wurde bei der folgenden Destillation im Hochvak. eine Fraktion erhalten, die sofort kristallisierte und aus der sich in zirka 60%iger Ausbeute reines N-Acetyl-cytisin (V) isolieren ließ. Durch Erhitzen mit Salzsäure wurde daraus quantitativ das Cytisin (IV) selbst erhalten. Diese einfache Methode zur Einführung der Doppelbindungen in den Piperidonring des Tetrahydro-cytisins macht im Hinblick auf einen Abschluß der Synthese des Cytisins die synthetische Darstellung des Tetrahydro-cytisins besonders wünschenswert.

---

[3] *W. Moroz*, Dissertation Universität Wien (1953).
[4] Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2059 (1936).
[5] *F. Breusch*, Dissertation Universität Wien (1927). — *E. Späth* und *F. Galinovsky*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 761 (1936).

Experimenteller Teil.

N-Acetyl-tetrahydro-cytisin (III).

Tetrahydro-cytisin (II) wurde durch katalytische Hydrierung des Cytisins, wie früher beschrieben[6], dargestellt, nur wurde statt Pd-Tierkohle PtO_2 nach *Adams* als Katalysator genommen (ein Zehntel der Gewichtsmenge des Cytisins) und in wäßr. Lösung hydriert, wobei die Hydrierung nach Aufnahme von 2 Molen H_2 nur mehr langsam weiterging. Eine Reduktion der CO-Gruppe[7] trat unter diesen Bedingungen nur in untergeordnetem Maß ein. Die aus Aceton-Äther umgelöste Substanz schmolz bei 114°.

N-Acetylverbindung (III): 3 g II wurden unter Kühlung mit 2 ml Essigsäureanhydrid versetzt, 6 Stdn. stehen gelassen, das Anhydrid mit Wasser zersetzt und die sodaalkalisch gemachte Lösung mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherrückstand kristallisierte, sublimierte bei 0,01 Torr bei 140° Luftbadtemp. und schmolz nach dem Umlösen aus Aceton-Äther bei 164°.

$C_{13}H_{20}O_2N_2$. Ber. C 66,07, H 8,53. Gef. C 65,79, H 8,56.

Dehydrierung des N-Acetyl-tetrahydro-cytisins (III) zu N-Acetyl-cytisin (V).

0,30 g III wurden mit 0,21 g Pd-Mohr gut vermengt und im Kugelrohr 4 Stdn. im Metallbad bei 250 bis 280° erhitzt, wobei die Temp. langsam gesteigert wurde. Nach Beendigung der Dehydrierung wurde zuerst eine geringe Menge Vorlauf durch Destillation im Wasserstrahlvak. bis 150° abgetrennt und darauf die Hauptmenge bei 180 bis 190° Luftbadtemp. und 0,01 Torr destilliert. Das Destillat kristallisierte und wurde aus Aceton-Äther umgelöst. Es wurden so 0,17 g reines Kristallisat erhalten, das die *van de Moer*sche Reaktion mit $FeCl_3$ gab, die für den α-Pyridonring charakteristisch ist. Der Schmp. lag bei 209 bis 210°, der Mischschmp. mit bei 210 bis 211° schmelzendem N-Acetyl-cytisin[8] bei 210°. Aus der stark eingeengten Mutterlauge konnte noch etwas Ausgangsmaterial erhalten werden.

Drehung von V: $\alpha_D^{18} = -4{,}43°$ (Wasser, $c = 1{,}69$, 1-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{18} = -262{,}1°$.

Abspaltung der Acetylgruppe.

0,10 g V wurden in 10 ml Salzsäure (1 : 1) 3 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde dann im Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, stark alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Das erhaltene Cytisin (IV) wog 0,08 g und schmolz nach dem Umlösen aus Aceton-Äther bei 153 bis 154°, der Mischschmp. mit natürlichem Cytisin lag bei der gleichen Temp.

Die C,H-Analyse wurde von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

---

[6] *E. Späth* und *F. Galinovsky*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1526 (1932).
[7] *F. Galinovsky* und *E. Stern*, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 132 (1944).
[8] *K. Buchka* und *A. Magalhaes*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 678 (1891). — *A. Partheil*, Arch. Pharmaz. **230**, 490 (1892).

Die Kristallstrukturen von ZrSi und $ZrSi_2$.

Von

H. Schachner, H. Nowotny und H. Kudielka.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität, dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien und der Versuchsanstalt der Metallwerk Plansee G. m. b. H. Reutte/Tirol.

Mit 3 Abbildungen.

(Eingelangt am 12. Juli 1954.)

Im System Zr—Si wurde die noch unbekannte Struktur von ZrSi bestimmt. Diese Phase kristallisiert orthorhombisch mit folgenden Gitterkonstanten: $a = 6{,}69_8$, $b = 3{,}77_8$ und $c = 5{,}29_1\ kX \cdot E$; sie ist isotyp mit USi bzw. FeB.

Auf Grund von Einkristallaufnahmen wurde eine neue Parameterbestimmung für $ZrSi_2$ durchgeführt. Mit den Werten: $y_{Zr} = 0{,}104$, $y_{Si\,I} = 0{,}439$ und $y_{Si\,II} = 0{,}750$ können die Intensitäten der $(0k0)$-Interferenzen bis zum Reflex (0 36 0) einwandfrei wiedergegeben werden. Der von *Naray-Szabo* angegebene Aufbau, in welchem der Charakter eines Schichtengitters zum Ausdruck kommt, wird dadurch merklich modifiziert. Einen derartigen, mit unserem übereinstimmenden Strukturvorschlag haben in der Zwischenzeit auch *G. Brauer* und *H. Haag* gefunden.

Die Phase ZrSi. In Fortsetzung der im System Zr—Si durchgeführten röntgenographischen Untersuchungen[1] wurde die Struktur von ZrSi ermittelt. Für dieses Monosilizid geben *C. E. Lundin, D. J. Mc Pherson* und *M. Hansen*[2] eine hexagonale Zelle mit:

$$a = 12{,}772,$$

$$c = 7{,}050\ \text{Å} \text{ und } c/a = 1{,}823$$

---

[1] *H. Schachner, H. Nowotny* und *R. Machenschalk*, Mh. Chem. **84**, 677 (1953).

[2] *C. E. Lundin, D. J. Mc Pherson* und *M. Hansen*, Amer. Soc. Met. Preprint Nr. 41 (1952).

an. Es gelang uns jedoch, das Debyeogramm dieser Phase mit einer wesentlich kleineren orthorhombischen Zelle zu indizieren:

$$a = 6{,}96_8,$$
$$b = 3{,}77_8,$$
$$c = 5{,}29_1\, k\, X \cdot E.$$

Für 4 Formeleinheiten im Elementarkörper stimmt die Röntgendichte 5,65 g/ccm recht gut mit dem an Sinterproben gemessenen Wert überein. Größe der Gitterkonstanten, Formel der Verbindung sowie die Auslöschungsgesetze:

(hkl) alle Ordnungen,
$(hk0)$ nur mit $h = 2n$,
$(h0l)$ alle Ordnungen und
$(0kl)$ nur mit $k + l = 2n$

machten eine Isotopie mit den in der Raumgruppe D_{2h}^{16} kristallisierenden Verbindungen USi[3] bzw. mit den Monoboriden FeB[4] und MnB[5] wahrscheinlich. Die Struktur ist dadurch charakterisiert, daß die Metallatome trigonale Prismen bilden, in deren Hohlräumen sich die Si- bzw. B-Atome zu Ketten aneinanderfügen.

Mit den Parametern: $x = 0{,}17_8$; $z = 0{,}125$ für die Zr-Atome in 4 c sowie $x = 0{,}03_2$; $z = 0{,}61_1$ für die Si-Atome in 4 c erhält man eine ausgezeichnete Übereinstimmung beim Intensitätsvergleich (Tabelle 1). In manchen Aufnahmen, die von Legierungen aus dem diese Phase enthaltenden Bereich gemacht wurden, tritt eine Verstärkung der (211)-Interferenz auf; dies kann jedoch durch Koinzidenz mit der stärksten $ZrSi_2$-Linie gedeutet werden. Eine Verschiebung der Rückwärtsinterferenzen bei wechselnder Konzentration wurde in keinem Falle beobachtet. Demnach ist der Homogenitätsbereich verschwindend klein.

Gegenüber dem x-Parameter von Fe im FeB wurde der entsprechende Wert beim ZrSi etwas verkleinert. Damit ergab sich eine Verbesserung in bezug auf die Intensitäten; dies ermöglicht zudem eine Anordnung derart, daß jedes Si-Atom von 6 Zr-Atomen im genau gleichen Abstand von 2,77 Å umgeben ist. Die Si-Atome bilden Zickzack-Ketten entlang der b-Achse mit einem Si—Si-Abstand von 2,27 Å; der Winkel beträgt 112,70. Jedes Zr-Atom hat 4 Zr-Nachbarn in einer Entfernung von 3,42 und je 2 Nachbarn mit 3,39, 3,73 und 3,79 Å.

---

[3] *W. Zachariasen*, Acta Crystallogr. (Kopenhagen) **2**, 94 (1949).
[4] *T. Bjurström*, Ark. Kemi (Mineral. Geol.), Ser. A **11**, Nr. 5 (1933).
[5] *R. Kiessling*, Acta Chem. Scand. **4**, 153 (1950).

Tabelle 1. Röntgenographische Auswertung einer Pulveraufnahme von ZrSi (Cu—K-Strahlung).

(*hkl*)	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{ber.}$	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{beob.}$	Intensität berechnet	Intensität geschätzt
(101)	33,4	—	0,7	—
(200)	48,8	49,1	4,0	ss
(011)	62,7	63,5	12,0	s
(201)	70,0	71,4	9,9	s
(111)	74,9	75,5	26,0	m bis mst
(002)	84,6	—	0,0	—
(210)	90,3	90,4	25,0	mst
(102)	96,6	97,6	25,0	m bis mst
(211)	111,5	112,5	16,0	m
(301)	131,0	130,8	13,0	sm
(202)	133,4	—	0,0	—
(112)	138,1	139,1	17,0	m
(020)	166,0	166,7	10,0	sm
(311)	172,5	172,0	1,8	s
(212)	174,9	—	0,0	—
(302)	194,4	—	0,0	—
(400)	195,2	—	0,0	—
(121)	199,4	—	0,1	—
(103)	202,6	—	0,2	—
(220)	214,8	—	0,8	—
(401)	216,4	216,1	5,1	sm
(013)	231,9	232,1	1,2	ss
(312)	235,9	235,7	6,5	m
(221)	236,0		2,9	
(410)	236,7		3,5	
(203)	239,2	—	1,2	—
(113)	244,1	244,0	4,3	s
(022)	250,6	—	0,0	—
(411)	257,9	—	1,0	—
(122)	262,6	262,2	9,8	sm
(402)	279,8	—	0,0	—
(213)	280,7	280,8	4,5	s
(321)	297,0	296,6	6,7	sm
(222)	299,4	—	0,0	—
(303)	300,2	299,0	2,8	s
(412)	321,3	—	0,0	—
(501)	326,2	325,7	0,6	ss
(004)	338,6	338,9	0,8	s
(313)	341,7		0,4	
(104)	350,8	—	0,0	—
(322)	360,4	—	0,0	—
(420)	361,2	—	0,0	—
(511)	367,7	367,2	2,5	s
(123)	368,6	—	0,1	—
(421)	382,4	382,4	3,8	sm, d
(403)	385,6		2,1	
(204)	387,4	—	0,3	—

(Fortsetzung der Tabelle 1.)

(*hkl*)	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{ber.}$	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{beob.}$	Intensität berechnet	Intensität geschätzt
(502)	389,6	—	0,4	—
(114)	392,3	—	0,1	—
(031)	394,7	—	0,6	—
(223)	405,2	406,3	1,0	s, d
(131)	406,9		1,7	
(230)	422,3	423,5	1,9	ss
(413)	427,1	—	0,6	—
(214)	428,9	429,5	3,7	sm, d
(512)	431,1		4,4	
(600)	439,2	439,1	1,1	ss
(231)	443,5	444,3	1,7	ss
(422)	445,8	—	0,0	—
(304)	448,4	—	0,0	—
(601)	460,4	—	0,0	—
(323)	466,2	468,6	2,8	s, d
(132)	470,1		2,2	
(610)	480,7	480,8	1,0	ss
(314)	489,9	—	0,0	—
(521)	492,2	494,8	0,7	ss
(503)	495,4		0,4	
(611)	501,9	504,4	1,3	s, d
(331)	504,5		0,3	
(024)	504,6		0,9	
(232)	506,9	—	0,0	—
(124)	516,8	—	0,0	—
(602)	523,8	—	0,0	—
(404)	533,8	—	0,0	—
(513)	536,9	536,6	1,2	ss
(105)	541,2	—	0,0	—
(423)	551,6	552,3	2,8	s, d
(224)	553,4		0,4	
(522)	555,6		0,5	
(033)	563,9	—	0,3	—
(612)	565,3	—	0,0	—
(332)	567,9	567,9	1,9	s, d
(430)	568,7		1,0	
(015)	570,5	—	0,6	—
(414)	575,3	575,7	2,0	s, d
(133)	576,1		1,3	
(205)	577,8	—	0,5	—
(115)	582,7	581,7	1,2	ss
(431)	589,9	—	0,3	—
(620)	605,2	604,0	1,8	ss
(233)	612,7	612,5	1,6	ss
(324)	614,4	—	0,0	—
(701)	619,0	—	0,0	—
(215)	619,3	—	1,0	s
(621)	626,4	—	0,0	—

(Fortsetzung der Tabelle 1.)

(*hkl*)	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{ber.}$	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{beob.}$	Intensität berechnet	Intensität geschätzt
(603)	629,6	—	0,0	—
(305)	638,8	639,5	1,4	ss
(504)	643,6	—	0,0	—
(432)	653,3	—	0,0	—
(711)	660,5		0,8	
(523)	661,4	661,1	0,7	ss, d
(040)	664,0		1,4	
(613)	671,1	—	1,0	—
(333)	673,7	—	0,2	—
(315)	680,3	—	0,3	—
(702)	682,4	680,8	2,8	s
(622)	683,8	—	0,0	—
(514)	685,1	—	0,0	—
(141)	697,4	—	0,0	—
(531)	699,7	698,6	1,4	ss
(424)	699,8	—	0,0	—
(125)	707,2	—	0,0	—
(240)	712,8	—	0,2	—
(712)	723,9	—	0,0	—
(405)	724,2	723,9	1,0	ss
(134)	724,3	—	0,0	—
(241)	734,0	734,7	0,8	ss
(225)	743,8	743,9	1,0	ss
(042)	748,6	—	0,0	—
(433)	759,1	—	0,4	—
(142)	760,6		3,4	
(234)	760,9	760,5	3,0	sm, d
(006)	761,8		0,0	
(532)	763,1		3,5	
(415)	765,7	—	0,2	—
(106)	774,0		1,7	
(604)	777,8	775,2	1,9	s, d
(800)	780,8		0,8	
(721)	785,0	—	0,0	—
(703)	788,2	—	0,0	—
(341)	795,0	795,3	3,0	s
(623)	795,6	—	0,0	—
(242)	797,4	—	0,0	—
(801)	802,0	—	0,0	—
(325)	804,8	805,1	3,5	s
(524)	809,6	—	0,0	—
(206)	810,6	—	0,0	—
(116)	815,5	818,7	2,0	s, d
(614)	819,3		1,9	
(334)	821,9	—	0,0	—
(810)	822,3		1,2	
(713)	829,7	832,0	1,4	s, d
(631)	633,9		1,5	

(Fortsetzung der Tabelle 1.)

(*hkl*)	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{ber.}$	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{beob.}$	Intensität berechnet	Intensität geschätzt
(505)	834,0	—	0,3	—
(811)	843,5	—	1,7	—
(722)	α_1 846,4 α_2 850,6	846,1 851,1	7,5	sm
(216)	852,1	—	0,0	—
(342)	858,4	—	0,0	—
(440)	859,2	—	0,0	—
(802)	865,4	—	0,0	—
(143)	866,6	—	0,1	—
(533)	868,9	868,0	1,6	ss
(306)	871,6	—	0,0	—
(515)	875,5	875,1	2,2	ss
(441)	α_1 878,2 α_2 882,6	879,6 884,1	3,3	s
(425)	α_1 888,1 α_2 892,6	888,1 893,4	3,0	s
(632)	897,3	—	0,0	—
(035) (243)	902,5 903,2	902,4	1,0 1,2	ss, d
(812)	906,5	—	0,0	—
(434)	907,3	906,6	3,5	s
(316) (135)	913,1 914,7	913,5	3.5 2,0	s, d
(026)	927,8	—	0,1	—
(704)	936,4	—	0,0	—
(126)	940,0		6,5	
(624)	943,8	942,3	7,3	m, d
(442)	943,8		0,0	
(820)	946,8		3,0	
(235)	951,3	950,2	2,1	s
(723)	954,2	—	0,0	—
(406)	957,0	—	0,0	—
(343)	α_1 961,9 α_2 966,7	962,0 966,8	5,9	sm
(821)	968,0	—	0,2	—
(605)	968,2	—	0,2	—

ss = sehr schwach, m = mittel,
s = schwach, mst = mittelstark,
sm = schwach bis mittel, d = diffus.

Es zeigt sich somit, daß zwischen Boriden und Siliziden, wie das auch nach der Schräglinienbeziehung erwartet werden kann, die gelegentlich beobachtete strukturelle Verwandtschaft auch hier zum Ausdruck kommt. Auf diese Tatsache wurde bereits von *R. Kiessling*[6] aufmerksam gemacht.

[6] *R. Kiessling*, in *F. Benesovsky*, Pulvermetallurgie 1. Plansee-Seminar „De re metallica", Reutte/Tirol, 1953.

Die Phase $ZrSi_2$. Aus bereits dargelegten Gründen[7] wurde versucht, die Struktur des Disilizids neu zu bestimmen, zu welchem Zwecke Einkristalle nach einer von *O. Hönigschmid*[8] angegebenen Methode hergestellt wurden. Wir erhielten dabei quaderförmige Kriställchen von der ungefähren Größe $0{,}8 \times 0{,}2 \times 0{,}05$ mm. Sie zeigten unverkennbar eine Spaltbarkeit parallel zur größten Quaderfläche.

Von diesen Kristallen wurden DK- und *Weißenberg*-Aufnahmen (Äquator, 1. und 2. Schichtlinie) um sämtliche Achsenrichtungen mit Cu—K-Strahlung hergestellt, für *Fourier*- und *Patterson*-Synthesen außerdem Geniometeraufnahmen des Äquators um [100] mit Mo—Kα-Strahlung zur Bestimmung von Reflexen höherer Ordnung. In guter Übereinstimmung mit den Werten aus der Literatur[9] finden wir nachstehende Gitterkonstanten:

$$a = 3{,}71,$$
$$b = 14{,}73 \text{ und}$$
$$c = 3{,}66\, k\, X \cdot E.$$

Im Einklang mit den bekannten Daten stehen auch die Auslöschungsgesetze. Eine systematische Durchmusterung aller möglichen Raumsysteme führt auf die bereits von *Naray-Szabo* angenommene Raumgruppe D_{2h}^{17} mit den 1-parametrigen Punktlagen 4 *c* für 4 Zr-, 4 Si_I- und 4 Si_{II}-Atome[10]. An dem Strukturvorschlag dieses Autors ist demnach lediglich die Wahl der Parameter nicht ganz zufriedenstellend. Es ist aber zu bemerken, daß gerade im vorliegenden Falle wegen der langen *b*-Achse eine geringe Parameteränderung wesentliche Atomverschiebungen und damit ein anderes Bauprinzip mit sich bringen kann. Inzwischen haben auch *G. Brauer* und *H. Haag*[11] eine neue Parameterbestimmung durchgeführt, die eine Deutung der Struktur als Übergang von $ThSi_2$ zum $TiSi_2$ ermöglicht. Man erhält somit den erwarteten Anschluß an die bekannten Disilizidstrukturen. Wir strebten jedoch noch eine weitere Schärfung der *y*-Werte an, nachdem die Interferenzen über (0 18 0) hinaus noch immer erhebliche Abweichungen zeigen.

[7] *G. Brauer* und *A. Mitius*, Z. anorg. Chem. **249**, 325 (1942), wiesen bereits bei der Strukturermittlung von $ThSi_2$ auf die Notwendigkeit hin, die Kristallstruktur von $ZrSi_2$ neu zu bestimmen, da der von *Naray-Szabo* vorgeschlagene Bauplan höchst unwahrscheinlich sei. Vgl. auch *H. Nowotny*, *R. Machenschalk*, *R. Kieffer* und *F. Benesovsky*, Mh. Chem. **85**, 241 (1954).

[8] *O. Hönigschmid*, Mh. Chem. **27**, 1069 (1906).

[9] *H. Seyfarth*, Z. Kristallogr., Abt. A **67**, 295 (1928).

[10] *St. Naray-Szabo*, Z. Kristallogr., Abt. A **97**, 223 (1937).

[11] *G. Brauer* und *H. Haag*, unveröffentlicht. Für die Einsicht in das Manuskript sind wir Herrn Prof. Dr. *G. Brauer* zu großem Dank verpflichtet.

Es wurde zunächst eine eindimensionale *Patterson*-Synthese mit geschätzten $|F|^2$-Werten ausgeführt, die erkennen ließ, daß die Parameter von *Brauer* und *Haag* möglich, dagegen jene von *Naray-Szabo* damit unvereinbar sind (Abb. 1), das heißt die Parameter liegen in der Nähe der von *Brauer* und *Haag* gefundenen:

$$\left.\begin{aligned} y_{Zr} &= 0{,}109 \\ y_{Si_I} &= 0{,}449 \\ y_{Si_{II}} &= 0{,}750 \end{aligned}\right\} \text{I.}$$

Eine neuerliche Parametervariation sowie eine *Fourier*-Synthese (Abb. 2) in der *b*-Richtung ergaben nun-

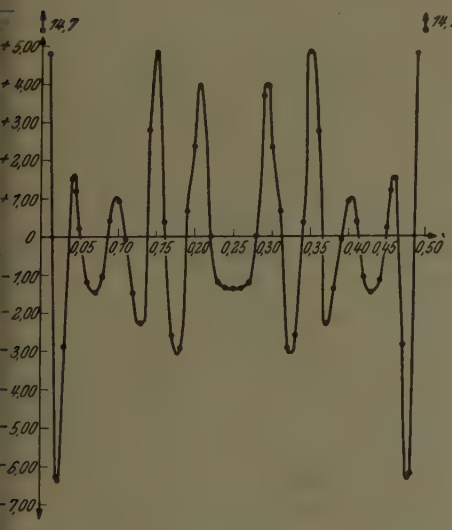


Abb. 1. Eindimensionale *Patterson*-Synthese: *b*-Achse von $ZrSi_2$.

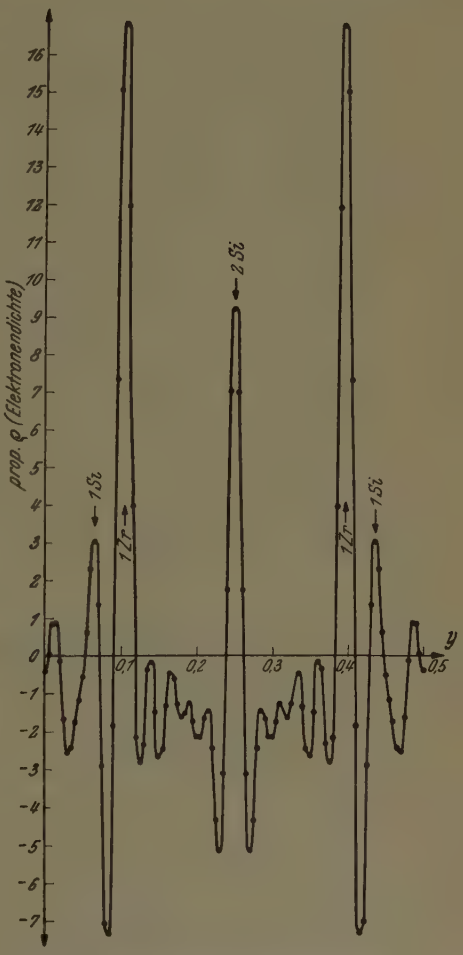


Abb. 2. Eindimensionale *Fourier*-Synthese: *b*-Achse von $ZrSi_2$.

mehr folgende davon nicht sehr verschiedene Werte:

$$\left.\begin{aligned} y_{Zr} &= 0{,}104 \pm 0{,}0005 \\ y_{Si_I} &= 0{,}439 \pm 0{,}001 \\ y_{Si_{II}} &= 0{,}750 \pm 0{,}001 \end{aligned}\right\} \text{II.}$$

Zum Beweis sei der Vergleich zwischen beobachteten und berechneten

Intensitäten an den (0k0)-Reflexen bis zur 36. Ordnung wiedergegeben (Tabelle 2).

Tabelle 2. Vergleich der geschätzten und berechneten Intensitäten für (0k0)-Reflexe.

Index	(020)	(040)	(060)	(080)	(0100)	(0120)	(0140)	(0160)	(0180)
Int. gesch. ...	30	45	60	42	18	3	50	1,5	15
Int. ber. II...	34	144	392	36	16	5	50	0,2	9
Int. ber. I ...	15	85	158	52	2	3	50	3	12

Index	(0200)	(0220)	(0240)	(0260)	(0280)	(0300)	(0320)	(0340)	(0360)
Int. gesch. ...	36	9	12	12	12	3	0	9	0
Int. ber. II...	24	5	9	5,5	6	2	0	4,5	0,3
Int. ber. I....	9,5	5,5	1	0	3,5	1	2,5	1	—

Int. ber. II bedeutet Berechnung mit neuen Parametern.

In Einklang mit diesen Parametern stehen auch die Intensitätsberechnungen an einigen weiteren *Weißenberg*-Aufnahmen. Infolge der kleinen

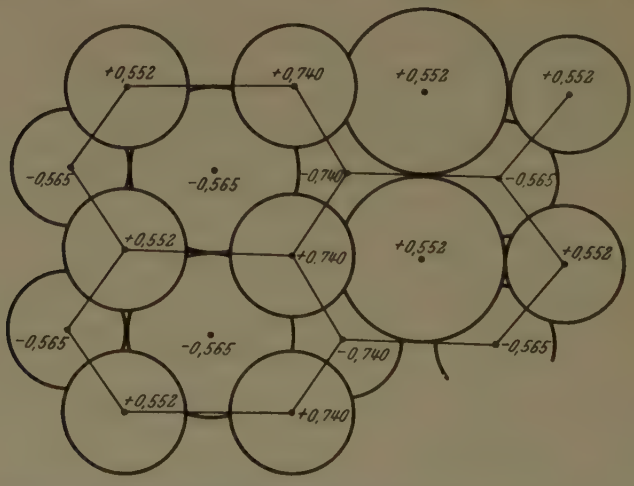


Abb. 3. Bauelement parallel zu (130). Mittelebene der benachbarten Schichten in $\pm$ 2,955 $\pm$ (0,003) $k\,X \cdot E$ (Zahlen in $k\,X \cdot E$).

Kriställchen, die wir verwendeten, waren Habituseffekte gering. Die vollständige Berechnung der Pulveraufnahme von $ZrSi_2$ geht aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3. Auswertung und Intensitätsberechnung der Zirkoniumsilicidphase $ZrSi_2$ (Cu—K-Strahlung).

(h k l)	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{ber.}$	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{beob.}$	$J_{ber.}$	$J_{gesch.}$
(0 2 0)	10,9	10,9	238	ss
(0 4 0)	43,7	43,9	425	s
(1 1 0)	45,7	46,1	765	ms
(0 2 1)	55,1	55,3	1286	st
(1 3 0)	67,6	67,9	440	ms
(0 4 1)	87,9	—	57	—
(1 1 1)	89,9	91,4	403	st, K
(0 6 0)	98,2	97,6	770	m
(1 5 0)	111,2	111,4	648	ssst
(1 3 1)	111,8		3900	
(0 6 1)	142,4	142,8	456	m
(1 5 1)	155,4	156,5	105	sss
(2 0 0)	172,1	174,6	560	m
(0 8 0)	174,7		50	
(1 7 0)	176,7	178,6	8,1	m
(0 0 2)	178,6		532	
(2 2 0)	183,0	—	11,5	—
(0 2 2)	187,7	—	11,1	—
(2 4 0)	215,8	—	85	—
(0 8 1)	218,9	222,6	232	st, d
(0 4 2)	220,5		83	
(1 7 1)	220,9		165	
(1 1 2)	222,5		107	
(2 2 1)	227,2	230,6	298	ms
(1 3 2)	244,4	247,0	123	s
(2 4 1)	260,0	260,7	24	sss
(1 9 0)	264,1	265,3	307	m
(2 6 0)	270,3	274,6	304	mst, d
(0 10 0)	272,9		16	
(0 6 2)	275,0		294	
(1 5 2)	288,0	290,3	279	m
(1 9 1)	308,3	309,5	210	s
(2 6 1)	314,5	315,9	271	m
(0 10 1)	317,1		28	
(2 8 0)	346,8	350,5	31	mst
(2 0 2)	348,9		345	
(0 8 2)	351,5		78	
(1 7 2)	353,5	—	5,6	—
(2 2 2)	359,8	—	7,2	—
(1 11 0)	373,2	375,7	67	ms
(3 1 0)	389,9	—	23	—
(2 8 1)	391,0	392,6	169	m
(2 4 2)	392,6		57	
(0 12 0)	393,0		4,6	
(0 2 3)	408,7	409,7	53	ss
(3 3 0)	411,8		26	
(1 11 1)	417,4	418,3	130	ms

(Fortsetzung der Tabelle 3.)

(h k l)	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{ber.}$	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{beob.}$	$J_{ber.}$	$J_{gesch.}$
(3 1 1)	434,1	—	30	—
(0 12 1)	437,2	439,1	156	mst
(1 9 2)	440,9		270	
(0 4 3)	441,5	—	21	—
(1 1 3)	443,5	—	28	—
(2 10 0)	445,0	—	14	—
(2 6 2)	447,1	449,5	265	m
(0 10 2)	449,7		14	
(3 5 0)	455,4	458,2	66	st
(3 3 1)	456,9		398	
(1 3 3)	465,4	466,9	382	st
(2 10 1)	489,2	—	33	—
(0 6 3)	496,0	498,3	68	ss
(3 5 1)	499,6		16	
(1 13 0)	504,2	—	35	—
(1 5 3)	509,0	—	15	—
(3 7 0)	520,9	—	1,5	—
(2 8 2)	523,6	526,2	89	ss
(0 14 0)	534,9	534,9	42	ss
(1 13 1)	548,4	—	4,8	—
(1 11 2)	550,0	550,5	81	ss
(2 12 0)	565,1	—	5,8	—
(3 7 1)	565,1	—	42	—
(3 1 2)	566,7	—	35	—
(0 12 2)	569,8	—	5,6	—
(0 8 3)	572,5	573,0	54	s
(1 7 3)	574,5		39	
(0 14 1)	579,1	581,7	18	s
(2 2 3)	580,8		76	
(3 3 2)	588,6	—	37	—
(3 9 0)	608,3	610,8	26	mst
(2 12 0)	609,3		143	
(2 4 3)	613,6		32	
(2 10 2)	621,8	—	24	—
(3 5 2)	632,2	634,5	104	s
(3 9 1)	652,5	654,5—672,6	81	ms, d
(1 15 0)	657,0		94	
(1 9 3)	661,9		82	
(2 6 3)	668,1		115	
(0 10 3)	670,7		13	
(1 13 2)	681,0	682,4	61	ss
(4 0 0)	688,4	688,9	85	ss
(3 7 2)	697,7	—	2,3	—
(0 16 0)	698,5	—	1	—
(4 2 0)	699,3	—	2,4	—
(1 15 1)	701,6	—	6,8	—
(2 14 0)	707,0	708,1	78	ms
(0 0 4)	707,3		86	
(0 14 2)	711,7		81	

(Fortsetzung der Tabelle 3.)

$(h\ k\ l)$	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{ber.}$	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{beob.}$	$J_{ber.}$	$J_{gesch.}$
(0 2 4)	718,2	717,6	8,4	ss
(3 11 0)	718,4		40	
(4 4 0)	732,1	—	22	—
(0 16 1)	742,4	742,4—759,0	47	m, d
(4 2 1)	743,5		83	
(2 8 3)	744,6		114	
(0 4 4)	751,0		22	
(2 14 1)	751,2		36	
(1 1 4)	753,0		38	
(3 11 1)	761,6		98	
(1 11 3)	771,5	767,9—773,8	98	ms, d
(1 3 4)	775,3		38	
(4 4 1)	776,7	—	6,5	—
(3 9 2)	785,5	786,8—793,3	62	m, d
(4 6 0)	787,0		110	
(3 1 3)	788,1		28	
(0 12 3)	791,2		129	
(0 6 4)	α_1 803,9	805,1	76	ss
	α_2 807,9		38	
(3 3 3)	α_1 808,0	811,9	232	m
	α_2 812,0		116	
(1 5 4)	816,9	817,4	86	ms
	820,9		43	
(4 6 1)	829,1	836,5	96	m
	833,2		48	
(1 17 0)	830,0		1,6	
	834,1		0,8	
(1 15 2)	832,1		158	
	836,3		79	
(2 10 3)	841,1	—	22	—
	845,3	—	11	—
(3 13 0)	846,7	—	26	—
	850,9	—	13	—
(3 5 3)	851,5	—	12	—
	855,5	—	6	—
(4 8 0)	861,4	—	14	—
	865,7	—	7	—
(4 0 2)	863,7	869,2	154	s
	867,8		77	
(2 16 0)	868,9	—	2	—
	873,2	—	1	—
(0 16 2)	873,6	—	0,2	—
	877,9	—	0,1	—
(1 17 1)	874,2	875,1	210	ms
	878,5		105	
(4 2 2)	874,4		4,8	
	878,7		2,4	

(Fortsetzung der Tabelle 3.)

(*h k l*)	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{ber.}$	$10^3 \cdot \sin^2 \Theta_{beob.}$	$J_{ber.}$	$J_{gesch.}$
(2 0 4)	877,6		126	
	882,0	880,8	63	s
(0 8 4)	880,2		16	
	884,6		8	
(2 14 2)	882,0		152	
	886,4		76	
(0 18 0)	882,2	884,1	14	ms
	886,6		7	
(1 7 4)	882,2		2,2	
	886,6		1,1	
(2 2 4)	888,5	—	4	—
	893,0	—	2	—
(3 13 1)	890,8	—	8	—
	895,3	—	4	—
(3 11 2)	892,4	891,8	80	s bis ss
	896,9		40	
(1 13 3)	900,2	—	8	—
	904,7	—	4	—
(4 8 1)	905,5		120	
	910,0		60	
(4 4 2)	907,1	912,6	48	ms
	911,6		24	
(2 16 1)	913,0		104	
	917,5		52	
(3 7 3)	916,9	920,3	54	s
	921,4		27	
(2 4 4)	921,3	923,1	54	s
	925,9		27	
(0 18 1)	926,3	—	58	—
	931,0	—	29	—
(0 14 3)	935,3	—	22	—
	940,0	—	11	—
(4 10 0)	959,4	—	26	—
	964,1	—	13	—
(2 12 3)	961,0	962,3	396	mst
	965,7		198	
(4 6 2)	961,5		338	
	966,2		169	
(1 9 4)	969,5	971,0	380	m
	974,2		190	
(2 6 4)	975,7	978,7	426	mst
	980,5		212	
(0 10 4)	978,3	—	34	—
	983,1	—	17	—

Verschiedene *Debye*-Aufnahmen von $ZrSi_2$ deuten auf geringfügige Änderungen in der Elementarzelle hin. Vor allem scheint das Verhältnis

von $a : c$ (pseudo-tetragonale Symmetrie) etwas beeinflußt zu sein. Erkennbar ist dies an den Linien (0 12 1), (1 9 2) und (3 3 6), (1 3 3). Unter den untersuchten Proben befanden sich allerdings auch gesinterte Legierungen, die möglicherweise etwas Kohlenstoff aufgenommen hatten.

Gegenüber der Struktur von *Naray-Szabo* verschiebt sich im wesentlichen eine Si-Lage. Damit tritt allerdings auch der typische Schichtengitter-Charakter zurück. Trotzdem verbleibt noch immer die Möglichkeit einer guten Spaltbarkeit parallel zu (010). Als Abstände ergeben sich für Zr—Si = 2,68, 2,83, 2,84 bzw. 3,08 Å, für Si—Si = 2,57 bzw. 2,80 Å. Ein ebenes Bauelement, wie dies bei den anderen Disiliziden vom $MoSi_2$-, $CrSi_2$- und $TiSi_2$-Typ der Fall ist, liegt offensichtlich nicht vor. Wohl kann man in der (131)-Ebene eine sehr starke Packung feststellen, jedoch ist dieses nicht ganz ebene Bauelement in bezug auf die Anordnung der Bausteine in der Schicht sehr unregelmäßig. Dagegen läßt sich ein gewelltes Bauelement parallel zur (130)-Ebene herausgreifen, in dem wie bei den genannten Disiliziden eine wabenförmige Umgebung (Abb. 3) des Zr-Atoms durch 6 Si-Atome besteht. Die Aufeinanderfolge der einzelnen Schichten vollzieht sich aber nicht genau auf 2er Lücken, was wegen der Wellung verständlich ist. Bei diesem Strukturelement tritt übrigens auch die Si—Si-Kettenbildung ähnlich wie bei den Monoboriden zu Tage. Tatsächlich liegen derartige Ketten parallel zur (010)-Ebene. Bei Austausch des großen Zr-Atoms, z. B. durch das kleinere Titan, wird der Si-Ring weniger gedehnt werden, insbesondere der Abstand Si—Si mit 3,3 Å wird sich dann verringern. Mit dieser Auffassung wäre es möglich, die beträchtliche Mischbarkeit von $ZrSi_2$ und $TiSi_2$ zu erklären.

Den Herren Dr. *R. Kieffer* und Dr. *F. Benesovsky*, Metallwerk Plansee G. m. b. H. Reutte/Tirol sagen wir für stete Hilfe unseren besten Dank.

Über spasmolytisch wirksame 1-Phenyl-isochinoline und Bis-(phenyläthyl)-amine mit Guajacyl-gruppierung.

VI. Mitteilung[1]: Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate.

Von

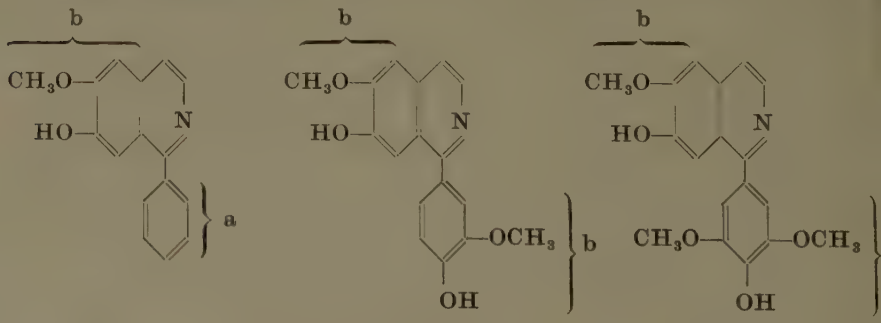
K. Kratzl, T. Horejschi und G. Billek.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 20. Mai 1954.)

Die Synthese des 1-Phenyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolins, des 1-(3′-Methoxy-4′-oxy-phenyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolins sowie des 1-(3′,5′-Dimethoxy-4′-oxy-phenyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolins wird beschrieben. Als weitere Spasmolytika wurden das Bis-(3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthyl)-amin, dessen N-Methylderivat und das Bis-(3-Methoxy-4-oxy-β-phenyläthyl)-amin dargestellt. Vereinfachte Synthesen der Ausgangsprodukte, Benzylsyringasäure, Syringaaldehyd und Benzylsyringaaldehyd, wurden ausgearbeitet.

In Fortsetzung der Arbeiten über spasmolytisch wirksame Isochinoline mit 1-Benzylsubstitution[1] wurden nun die entsprechenden 1-Phenylderivate[2] hergestellt (I. Teil).



[1] *K. Kratzl* und *G. Billek*, Mh. Chem. **83**, 1409 (1952).

[2] Die römischen Zahlen beziehen sich auf Tabellen 1 und 2 des exper. Teiles.

Auch diese Substanzgruppe leitet sich wieder vom Vanillin (6-Methoxy-7-oxy-Substitution, Guajacylgruppierung, b) ab, wobei in 1-Stellung neben Phenyl (a) die Guajacylgruppierung (b) und die des Pyrogallol-1,3-dimethyläthers (c) eingeführt wurden. Die technisch leicht zugänglichen Ausgangsprodukte sind für (b) Vanillin und für (c) Syringaaldehyd, die heute aus Ligninsulfosäure gewonnen werden können. Durch die Einführung der Substituentenanordnung (b) in Analeptika ließ sich deren Wirkung besonders steigern[3], während (c) in dieser Verbindungsklasse eine geringere Wirksamkeit zeigte.

Rosenmund[4] hatte einfache Bis-(β-phenyläthyl)-amine hergestellt, die strukturell in naher Beziehung zum Papaverin stehen und sich von diesem durch Aufspaltung des Pyridinkernes ableiten. Darunter erwies sich das Bis-(γ-phenylpropyl)-N-äthyl-amin („Sestron") am wirksamsten. In neuerer Zeit wurden verschiedene ähnlich gebaute Stoffe[5] hergestellt, um eine Verwendung für die bei der Bourbonalsynthese anfallenden Nebenprodukte zu finden. Die von uns hergestellten Bis-(β-phenyl-äthyl)-amine (II. Teil) leiten sich von den entsprechend substituierten 1-Benzylisochinolinen[1] ab.

Alle Substanzen und bestimmte Zwischenprodukte zeigten spasmolytische Wirksamkeit[6], die aber unter der des Papaverins ($^1/_5$ bis $^1/_{20}$) lagen.

I. Teil: 1-Phenyl-isochinoline.

Die Synthesen der 1-Phenylisochinoline gingen vom 3-Methoxy-4-oxy-β-phenyläthyl-amin (I)[7, 8] bzw. dessen Benzyläther (II)[9] aus. Durch Umsetzung mit Benzoylchlorid, Acetyl-[10], Benzoyl-[11] bzw. Benzylvanillinsäurechlorid[3] und Benzylsyringasäurechlorid (XXVII) wurden die Amide III bis XII erhalten. Bei Amiden, die aus I hergestellt wurden, mußte nachträglich die freie Phenolgruppe durch Benzoylierung oder Benzylierung abgedeckt werden. Lediglich das O,N-Dibenzoyl-3-methoxy-4-oxy-β-phenyl-äthylamin (IV) konnte aus I in einer Stufe erhalten werden. Von diesen Amiden eigneten sich nur einzelne (IV, V, XI, XII) für den nachfolgenden Ringschluß nach *Bischler-Napieralski*, der hier

---

[3] *K. Kratzl* und *E. Kvasnicka*, Mh. Chem. **83**, 18 (1952). — *K. H. Ginzel*, Wien. Klin. Wschr. **33**, 14 (1952).

[4] *W. Buth, F. Külz* und *K. W. Rosenmund*, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 19 (1939). — *K. W. Rosenmund* und *F. Külz*, D. R. P. 617647 und 623593.

[5] *A. Dornow* und *G. Petsch*, Arch. Pharmaz. **284**, 153 (1951). — *A. Dornow* und *A. Frese*, ibid. **285**, 463 (1952).

[6] Diese Untersuchungen wurden am Pharmakol. Inst. der Universität Wien (Leitung: Prof. *Brücke*) von Herrn DDr. *O. Kraupp* durchgeführt.

[7] *G. Hahn* und *K. Stiehl*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2154 (1938).

[8] *K. Kratzl* und *G. Billek*, Mh. Chem. **83**, 1045 (1952).

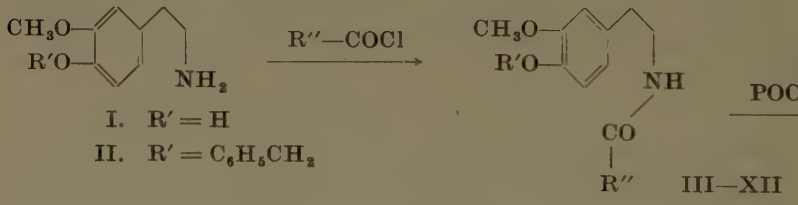
[9] *S. Kobayashi*, Scient. Pap. Inst. Physic. Chem. Res. **6**, 149 (1927).

[10] *K. W. Rosenmund* und *F. Zetzsche*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1481 (1923).

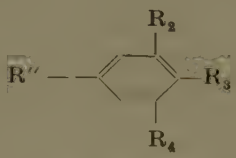
[11] *T. Heap* und *R. Robinson*, J. Chem. Soc. London **1926**, 2336.

in siedendem Toluol bzw. Xylol mit Phosphoroxychlorid durchgeführt wurde. Die bekannt schwierige Bildungsweise der 1-Phenyl-3,4-dihydroisochinoline erforderte höhere Temperaturen als bei den entsprechenden 1-Benzylderivaten[1, 8].

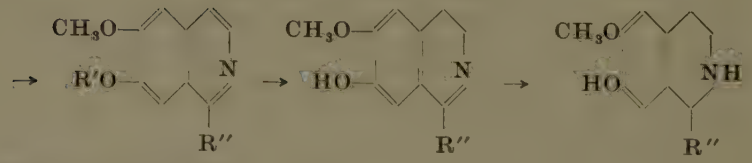
Die Dihydroisochinoline (XIII, XIV, XVI, XVIII) ließen sich nur in einem Fall (XIII) erfolgreich zu XXII dehydrieren. Nach Abspaltung der Benzoylgruppe konnte daraus das 1-Phenyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolin (XXIII) auf einem vergleichsweise sehr kurzen Weg erhalten werden, da auch das Amid IV infolge Gleichheit der schützenden Gruppe mit dem N-Acylrest einstufig dargestellt wurde. In den beiden anderen Reihen waren jedoch die Dihydroisochinolinbasen zu empfindlich, so daß ein Umweg nötig war. Es wurde erst die schützende Gruppe abgespalten (XVII, XIX) und dann zu den Tetrahydroisochinolinen XX, XXI hydriert, deren Basen stabiler waren. Die Dehydrierung zum 1-(3'-Methoxy-4'-oxy-phenyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolin XXIV bzw. 1-(3',5'-Dimethoxy-4'-oxy-phenyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolin XXV verlief dann erfolgreich.



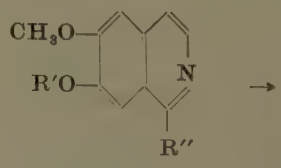
I. $R' = H$
II. $R' = C_6H_5CH_2$



R_2, R_3, R_4 siehe Tabelle 1.



XIII XIV XVI XVIII XVII XIX XX XXI

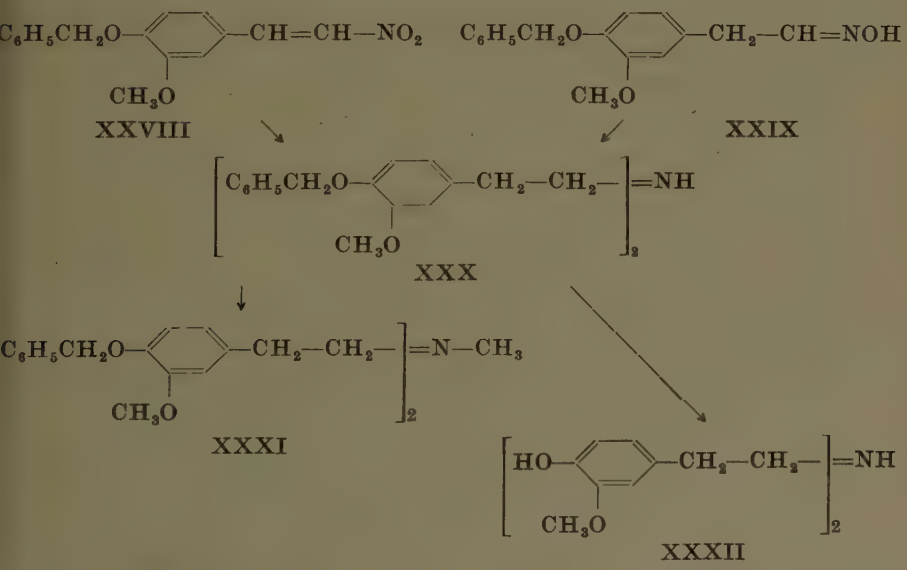


XXII XXIII XXIV XXV

Die Synthesen der als Zwischenprodukte notwendigen Benzylsyringasäure (XXVI) und deren Säurechlorid (XXVII) konnten gegenüber den Vorschriften von *Bradley* und *Robinson*[12] verkürzt bzw. verbessert werden.

II. Teil: Bis-(β-phenyläthyl)-amine.

Die Bis-(phenyläthyl)-amine wurden durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Nitrostyrole bzw. Oxime erhalten. Die Hydrierung von Nitrostyrolen stellt im allgemeinen eine recht unübersichtliche Reaktion dar, da je nach Verbindung und Versuchsbedingung sehr verschiedene Endprodukte, wie Dinitrodiphenylbutane, Oxime[13], primäre Amine[14] und in ganz wenigen Fällen als Nebenprodukt sekundäre Amine[15] erhalten werden können. Bei der Reduktion von Oximen bilden sich meist primäre, sekundäre und tertiäre Amine[5], wobei auch ein Hydroxylaminderivat[16] gefunden wurde. Hier ist die Bildung sekundärer Amine leichter zu erreichen[4, 5].



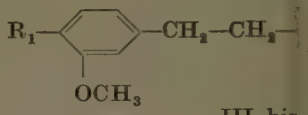
Um das sekundäre Amin XXX zu erhalten, gingen wir vom 3-Methoxy-4-benzyloxy-ω-nitrostyrol XXVIII[9] einerseits und vom 3-Methoxy-4-

---

[12] *W. Bradley* und *R. Robinson*, J. Chem. Soc. London **1928**, 1541.
[13] *A. Sonn* und *A. Schellenberg*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1513 (1917).
[14] *A. Skita* und *F. Keil*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 424 (1932).
[15] *A. Skita* und *F. Keil*, Mh. Chem. **53/54**, 753 (1929).
[16] *B. Reichert* und *W. Koch*, Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **273**, 265 (1935). — *B. Reichert*, ibid. **274**, 505 (1936).

benzyloxy-phenylacetaldoxim XXIX[9] anderseits aus. Durch katalytische Hydrierung wurde in guter Ausbeute Bis-(3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenyl-äthyl)-amin XXX erhalten, das entweder mit Formaldehyd (140°) am Stickstoff zum tertiären Amin N-Methyl-bis-(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl-äthyl)-amin XXXI methyliert oder durch Salzsäurebehandlung zum Bis-(3-methoxy-4-oxyphenyl-äthyl)-amin XXXII entbenzyliert wurde.

Tabelle



III bis

Verbindung					Darstellung		
Nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	aus	nach	Ausbeute
III	HO	H	H	H	I	A	94%
IV	C_6H_5COO	H	H	H	I	nach *Hahn*[6]	
V	$C_6H_5CH_2O$	H	H	H	II	nach *Späth*[17]	
					I	B	76%
VI	HO	CH_3O	CH_3COO	H	I	A	89%
VII	HO	CH_3O	C_6H_5COO	H	I	A	95%
VIII	HO	CH_3O	$C_6H_5CH_2O$	H	I	A	93%
IX	C_6H_5COO	CH_3O	C_6H_5COO	H	VII	D	87%
X	C_6H_5COO	CH_3O	$C_6H_5CH_2O$	H	VIII	D	90%
XI	$C_6H_5CH_2O$	CH_3O	$C_6H_5CH_2O$	H	VIII	B	89%
					II	C	75%
XII	$C_6H_5CH_2O$	CH_3O	$C_6H_5CH_2O$	CH_3O	II	C	67%

Die Synthese des entsprechenden Syringaderivats, des Bis-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxy-β-phenyl-äthyl)-amins durch Hydrierung des analogen Nitrostyrols (XXXV) verlief unübersichtlich und ergab neben dem gesuchten sekundären Amin wahrscheinlich auch ein Hydroxylaminderivat. Für das 3,5-Dimethoxy-4-benzyloxy-ω-nitrostyrol wurde eine vereinfachte Syringaaldehyddarstellung (XXXIII), sowie eine Synthese des Benzylsyringaaldehyds XXXIV ausgearbeitet.

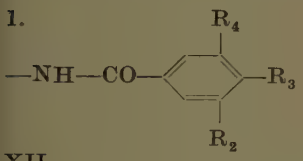
[17] *E. Späth, A. Orechoff* und *F. Kuffner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1214 (1934).

Experimenteller Teil.

I. Teil: 1-Phenyl-isochinoline.

Da über die Synthese ähnlicher Substanzen bereits ausführlich berichtet wurde[1, 8], werden die neuen Verbindungen des I. Teiles tabellarisch und die Methoden zu deren Darstellung zusammenfassend wiedergegeben. Die in der nachfolgenden Tabelle 1 beschriebenen Amide wurden wie folgt hergestellt:

1.



XII.

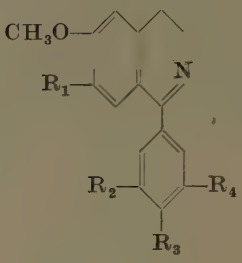
Schmp.	Formel	Analysen					
		C		H		CH_3O	
		ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
127°	$C_{16}H_{17}O_3N$	70,82	70,70 70,75	6,32	6,30 6,38		
134°							
117—120°							
133—136°							
146—147°	$C_{24}H_{25}O_5N$	70,74	71,13 71,03	6,20	6,16 6,10	15,23	15,24 15,31
154—155°	$C_{31}H_{27}O_7N$	70,84	70,59 70,58	5,18	5,21 5,20	11,81	11,93 11,79
143°	$C_{31}H_{29}O_6N$	72,77	72,68 72,87	5,73	5,76 5,66		
167°	$C_{31}H_{31}O_5N$	74,82	74,17 74,84	6,28	6,29 6,31		
125°	$C_{32}H_{33}O_6N$	72,84	73,21 73,14	6,30	6,39 6,34	17,65	17,75 17,71

Methode A: 20 mMole 3-Methoxy-4-oxy-β-phenyläthylamin (I)[7] werden feinst pulverisiert in 30 ccm absol. Äther suspendiert und mit 10 mMole Säurechlorid versetzt. Nach 48 Stdn. wird abgesaugt, getrocknet und mit stark verdünnter Salzsäure digeriert. Neuerliches Absaugen gibt die zur Weiterverarbeitung meist genügend reinen Amide. Zur Analyse werden die Verbindungen aus Benzol (III) oder Methanol (VIII) umkristallisiert.

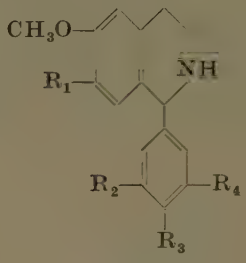
Methode B: In 30 ccm absol. Äthanol werden je 10 mMole Amid, Natrium und Benzylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und gekühlt. Die ausgefallenen Amide lassen sich aus Äthanol umkristallisieren.

Methode C: 5 mMole 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin (II)[9] in 12 ccm Benzol werden mit 6 mMole Natriumhydroxyd in 6 ccm Wasser

Tabelle



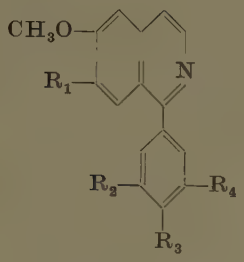
XIII—XIX



XX—XXI

Nr.	Verbindung R_1	R_2	R_3	R_4	Darstellung aus	nach	Ausbeute
			Dihydroisochinoline.				
XIII	C_6H_5COO	H	H	H	IV	E	78%
XIV	$C_6H_5CH_2O$	H	H	H	V	E	88%
XV	HO	H	H	H	XIII	G	93%
XVI	$C_6H_5CH_2$	CH_3O	$C_6H_5CH_2O$	H	XI	E	79%
XVII	HO	CH_3O	HO	H	XVI	F	93%
XVIII	$C_6H_5CH_2O$	CH_3O	$C_6H_5CH_2O$	CH_3O	XII	E	77%
XIX	HO	CH_3O	HO	CH_3O	XVIII	F	92%
			Tetrahydroisochinoline.				
XX	HO	CH_3O	HO	H	XVII	H	94%
XXI	HO	CH_3O	HO	CH_3O	XIX	H	92%

2.



XXII—XXV

Derivat	Schmp.	Formel	Analysen			
			C		H	
			ber.	gef.	ber.	gef.
Base	191—192°	$C_{23}H_{19}O_3N$	77,29	77,39	5,36	5,28
				76,74		5,30
Pikrat	210—212°	$C_{29}H_{22}O_{10}N_4$	59,38	59,40	3,78	3,71
				59,63		3,78
Chlorhydrat	209—212° (Zers.)	$C_{23}H_{20}O_3NCl$				
Base	137°	$C_{23}H_{21}O_2N$	80,44	80,35	6,16	6,07
				80,83		6,30
Chlorhydrat	199°	$C_{23}H_{22}O_2NCl$				
Chlorhydrat	210—212°	$C_{16}H_{16}O_2NCl$	66,32	66,70	5,56	5,68
				66,06		5,72
Base	180°	$C_{16}H_{15}O_2N$	75,86	75,89	5,97	5,88
				76,12		5,89
Pikrat	240°	$C_{22}H_{18}O_9N_4$	54,77	54,65	3,76	3,70
				54,97		3,75
Pikrat	203°	$C_{37}H_{32}O_{11}N_4$	62,71	63,02	4,55	4,61
				63,09		4,68
Chlorhydrat	258°	$C_{17}H_{18}O_4NCl$	60,80	60,55	5,40	5,50
				60,54		5,31
Pikrat	232°	$C_{38}H_{34}O_{12}N_4$	61,78	61,54	4,64	4,68
				61,48		4,57
Chlorhydrat	234°	$C_{18}H_{20}O_5NCl \cdot H_2O$	56,32	56,23	5,78	5,98
				56,20		5,83
Chlorhydrat	182°	$C_{17}H_{20}O_4NCl$	60,44	60,31	5,97	6,22
				60,23		6,13
Chlorhydrat	150°	$C_{18}H_{22}O_4NCl \cdot H_2O$	56,03	55,86	6,27	6,46
				55,95		6,31

(Fortsetzung der Tabelle 2)

Verbindung					Darstellung		
Nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	aus	nach	Ausbeute
			Isochinoline.				
XXII	C_6H_5COO	H	H	H	XIII	J	90%
XXIII	HO	H	H	H	XXII	G	75%
XXIV	HO	CH_3O	OH	H	XX	J	50%
XXV	HO	CH_3O	OH	CH_3O	XXI	K	56%

und 6 mMole Säurechlorid in 12 ccm Benzol geschüttelt, nach Kühlung abgesaugt und aus Äthanol-Benzol umkristallisiert.

Methode D: IX wurde nach *Schotten-Baumann* unter Verwendung von NaOH als Säurebindungsmittel hergestellt. Wegen der geringen Löslichkeit von VIII in wäßr. Alkalien wurde die Benzoylierung zu X in Pyridin durchgeführt.

Tabelle 2 enthält Dihydroisochinoline, die durch Ringschluß *(Methode E)* aus den Amiden und nachfolgender Abspaltung schützender Gruppen *(Methoden F und G)* erhalten wurden, ferner deren hydrierte *(Methode H)* bzw. dehydrierte *(Methode J und K)* Derivate.

Methode E: 5 mMole Amide und 12,5 mMole $POCl_3$ werden in 60 ccm absol. Xylol 20 Min. (bei XIII und XIV) bzw. in 60 ccm absol. Toluol 1 Std. (bei XVI und XVIII) zum Sieden erhitzt. Danach wird mit Petroläther gefällt, die überstehende Lösung vom Harz abgegossen, dieses mit Petroläther gewaschen und in verd. Salzsäure (eventuell unter Zusatz von Äthanol) gelöst. Ammoniak fällt aus dieser Lösung die Dihydroisochinolinbasen, die aus Äthanol-Wasser umkristallisiert werden. Die Chlorhydrate werden durch Versetzen deren salzsaurer oder äthanol. Lösung mit einem Überschuß konz. Salzsäure, die Pikrate durch Fällung der Basen mit Pikrinsäure oder der Hydrochloride mit Natriumpikrat erhalten.

Methode F: 6 mMole Dihydroisochinolin-benzyläther werden in 60 ccm 20%iger Salzsäure im Stickstoffstrom 1 Std. zum Sieden erhitzt, wobei gleichzeitig das gebildete Benzylchlorid abdestilliert wird. Danach wird unter vermindertem Druck stark eingeengt und das Chlorhydrat auskristallisieren gelassen. Aus verd. Salzsäure umkristallisierbar. Die Basen werden mittels Kaliumkarbonat in Freiheit gesetzt.

Methode G: 3 mMole Dihydroisochinolin-benzoylester werden mit 8 ccm Äthanol und 8 ccm 10%iger wäßr. Natronlauge 3 Stdn. auf siedendem Wasserbad erhitzt, Äthanol unter vermindertem Druck abdestilliert und mit Salzsäure angesäuert. Nach Absaugen und Waschen der ausgefallenen Benzoesäure wird die Base aus dem Filtrat mit Kaliumkarbonat erhalten.

Derivat	Schmp.	Formel	Analysen			
			C		H	
			ber.	gef.	ber.	gef.
Base	Öl	$C_{23}H_{17}O_3N$				
Chlorhydrat	145—147°	$C_{16}H_{14}O_2NCl \cdot 1 \cdot H_2O$	62,85	62,85 63,00	5,28	5,42 5,40
Pikrat	221—222°	$C_{22}H_{17}O_9N_4$	55,00	54,97 55,12	3,36	3,30 3,54
Chlorhydrat	240°	$C_{17}H_{16}O_4NCl \cdot 3 \cdot H_2O$	52,66	52,71 52,81	5,72	5,70 5,81
Pikrat	220°	$C_{23}H_{18}O_{11}N_4$	52,47	52,56 52,65	3,45	3,54 3,51
Chlorhydrat	217°	$C_{18}H_{18}O_5NCl \cdot 1 \cdot H_2O$	56,62	56,88 56,93	5,28	5,58 5,43
Pikrat	242—243°	$C_{24}H_{20}O_{12}N_4$	51,80	51,94 52,13	3,62	3,77 3,76

Methode H: 5 mMole Dihydroisochinolin-chlorhydrat werden in 70 ccm Wasser und 100 mg PtO_2 nach *Adams*[18] unter Normaldruck hydriert (Dauer ungefähr 3 Stdn.). Das Tetrahydroisochinolinchlorhydrat fällt nach starkem Einengen der Lösung aus und wird aus Äthanol oder verd. Salzsäure umkristallisiert. Die Basen werden aus den wäßr. Lösungen mit Kaliumkarbonat gefällt und sind für die Dehydrierung genügend rein.

Methode J: 1,2 mMole Tetraisochinolinbase werden mit 200 mg Pd-Mohr nach *Willstätter*[19] fein verrieben, in einer starkwandigen Eprouvette auf 1 Torr evakuiert und 1 Std. in einem Bad von 195° (bei XXIV auf 160°) erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Schmelzkuchen mit Äthanol erschöpfend ausgekocht. Bei XXII wird zur Trockene gedampft und das erhaltene Öl sofort zu XXI weiterverarbeitet. Bei XXIV wird die stark eingeengte Lösung mit konz. Salzsäure versetzt und das Chlorhydrat aus Äthanol-2 n Salzsäure (1 : 1) umkristallisiert.

Methode K: Da bei XXV Methode J versagt, wurde wie folgt verfahren: 0,2 g Tetrahydroisochinolinbase werden mit 0,12 g Pd-Mohr in 170 ccm absol. Toluol 10 Stdn. zum Sieden erhitzt, heiß vom Katalysator filtriert und auf 40 ccm eingeengt. Aus der nach guter Kühlung erhaltenen Base wird durch Versetzen mit konz. Salzsäure das Chlorhydrat dargestellt und aus verd. Salzsäure umkristallisiert.

Benzylsyringasäure (XXVI): In einer Lösung von 1,2 g KOH in 20 ccm Äthanol werden 2 g Syringasäure und 2,5 ccm Benzylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Hierauf werden nochmals 2,5 ccm Benzylchlorid und in mehreren Anteilen 1,2 g KOH in 20 ccm Äthanol zugesetzt und weitere 4 Stdn. erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat zur Trockene gedampft. Beide Rückstände werden in wäßr. Alkali gelöst, mehrmals ausgeäthert und filtriert. Nach Ansäuern der wäßr. Phase erhält man

[18] Org. Syntheses, Coll. Vol. I, S. 452 (1932).

[19] *R. Willstätter* und *E. Waldschmidt-Leitz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 123 (1921).

1,6 g (= 55,6%) Benzylsyringasäure, die aus Äthanol-Wasser (1 : 1) umkristallisiert bei 155 bis 157°[12] schmilzt.

Benzylsyringasäurechlorid (XXVII): Die trockene Benzylsyringasäure wird mit der 5fachen Menge Thionylchlorid 1 Std. auf 50 bis 70° erwärmt, wobei Lösung eintritt. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand bei 1 Torr und 170° Badtemp. destilliert. 85% Ausbeute. Schmp. 45°[12].

II. Teil: Bis-(β-phenyläthyl)-amine.

Bis-(3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXX).

a) Aus dem ω-Nitrostyrol: 0,5 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-ω-nitrostyrol (XXVIII)[9] werden in 17 ccm Eisessig und 12 ccm Benzol unter Erwärmen gelöst und in den Tropftrichter der Schüttelente filtriert. Der Kolben der Ente wird mit 50 mg PtO_2 nach *Adams*[18] und 3 ccm Eisessig beschickt und $^1/_2$ Std. in H_2-Atmosphäre geschüttelt. Dann läßt man während 1 Std. die Lösung des Nitrostyrols langsam zutropfen. Die Hydrierung ist nach 4 bis 8 Stdn. und einer Aufnahme von 150 ccm Wasserstoff beendet. Die vom Katalysator filtrierte, fast farblose Lösung wird unter vermindertem Druck auf 20 ccm eingeengt. Beim Versetzen mit konz. Salzsäure fällt das Hydrochlorid des sekundären Amins aus. Aus Äthanol 0,25 g (= 51%) vom Schmp. 205 bis 210° (Zers.).

b) Aus dem Oxim: Wie unter a werden 1 g durch Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser unmittelbar vorher gereinigtes 3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylacetaldoxim (XXIX)[9] in 35 ccm Äthanol mit 50 mg PtO_2 in 5 ccm Äthanol hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge an Wasserstoff (165 ccm) wird die Lösung filtriert und mit 10 ccm konz. Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid des sekundären Amins beginnt sich sofort abzuscheiden und wird wie oben umkristallisiert. Ausbeute 0,35 g (= 38%).

$C_{32}H_{36}O_4NCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$. Ber. C 70,77, H 6,87, Cl 6,53.
Gef. C 70,80, 70,84, H 6,94, 6,86, Cl 6,59.

N-Methyl-bis-(3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXXI).

1 g Bis-(3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXX) und 14 ccm 38%ige Formalinlösung werden 3 Stdn. im Stahlautoklav auf 130 bis 140° erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird hierauf mit einem Überschuß an verd. 2 n HCl versetzt, das ausfallende Hydrochlorid des tertiären Amins filtriert und aus Äthanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure umkristallisiert. Ausbeute 0,9 g (= 88%) vom Schmp. 176 bis 178° (Zers.). Auch das tertiäre Amin kristallisiert mit $^1/_2$ Mol Kristallwasser.

$C_{33}H_{38}O_4NCl \cdot {}^1/_2\,H_2O$. Ber. C 71,14, H 7,06.
Gef. C 71,27, 71,11, H 6,86, 6,91.

Bis-(3-methoxy-4-oxy-β-phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXXII).

0,5 g Bis-(3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenyl-äthyl)-amin-chlorhydrat (XXX) werden mit 10 ccm Äthanol und 10 ccm konz. Salzsäure $^1/_2$ Std. unter Rückfluß gekocht. Danach werden im N_2-Strom bei Normaldruck 15 ccm abdestilliert und schließlich der Kolbeninhalt unter vermindertem Druck zur Trockene gedampft. Der Rückstand wird mit wenig heißem Wasser

aus dem Kolben gespült, filtriert und nach Versetzen mit konz. Salzsäure auskristallisieren lassen. Ausbeute 0,45 g (= 88%) vom Schmp. 205 bis 208°.

$C_{18}H_{24}O_4NCl \cdot {}^1/_2\, H_2O$. Ber. C 59,58, H 6,94.
Gef. C 59,24, 59,32, H 6,70, 6,88.

Syringaaldehyd (XXXIII).

6,2 g 5-Oxyvanillin[20] werden in 30 ccm Wasser aufgeschlämmt, mit 12,6 g Dimethylsulfat und einer Lösung von 9,3 g NaOH in 40 ccm Wasser 4 Stdn. mechanisch geschüttelt. Das hierbei ausfallende Natriumsalz des Syringaaldehyds wird abgesaugt, mit wenig Äthanol gewaschen, in 30 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst, filtriert und noch heiß mit konz. Salzsäure angesäuert. Beim Abkühlen kristallisieren 3,2 g Syringaaldehyd (48%) vom Schmp. 110 bis 112° aus. Der Syringaaldehyd kann aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle oder aus Benzin (Sdp. 65 bis 110°) umkristallisiert werden.

Benzylsyringaaldehyd (XXXIV).

4,1 g nicht weiter gereinigtes Natriumsalz des Syringaaldehyds werden mit 5 ccm trockenem Xylol und 5 ccm frisch destilliertem Benzylchlorid 10 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach den ersten 4 Stdn. werden weitere 3 ccm Benzylchlorid zugegeben. In die mit Bikarbonat versetzte Reaktionslösung wird 2 Stdn. heißer Wasserdampf durchgeblasen, um überschüssiges Benzylchlorid zu entfernen. Danach wird mit Kalilauge alkalisch gemacht, mit Äther mehrmals ausgeschüttelt und die ätherische Lösung durch Ausschütteln mit verd. Kalilauge und Wasser gereinigt und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers kristallisieren nach guter Kühlung 3,4 g roher Benzylsyringaaldehyd aus (62,5%). Aus wenig Äthanol umkristallisiert oder im Hochvak. destilliert (0,1 Torr, 170° Badtemp.): Schmp. 63°.

$C_{16}H_{16}O_4$. Ber. C 70,57, H 5,92. Gef. C 70,70, 70,85, H 5,97, 6,02.

3,5-Dimethoxy-4-benzyloxy-ω-nitrostyrol (XXXV).

3,2 g (0,012 Mole) Benzylsyringaaldehyd werden in 25 ccm absol. Äthanol warm gelöst und mit 0,8 g (0,015 Mole) Nitromethan, 0,13 g Methylaminhydrochlorid und 0,1 g Soda 24 Stdn. bei 40° stehen gelassen. Das ausgeschiedene ω-Nitrostyrol wird nach dem Abkühlen filtriert; aus Benzol-Äthanol 2,4 g (65%) vom Schmp. 133°.

$C_{17}H_{17}O_5N$. Ber. C 64,72, H 5,43. Gef. C 64,59, 64,42, H 5,37, 5,50.

Der Österr. Stickstoffwerke AG. danken wir für die Unterstützung, die sie diesen Arbeiten angedeihen ließ.

[20] *W. Bradley, R. Robinson* und *G. Schwarzenbach*, J. Chem. Soc. London **1930**, 793.

Über die papierchromatographische Trennung der monomeren Äthanolyseprodukte des Lignins.

(II., kurze Mitteilung.)

Von

K. Kratzl und W. Schweers.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 20. Juni 1954.)

Im weiteren Verlauf unserer Arbeiten haben wir nach der in der I. Mitt.[1] beschriebenen Methode verschiedene Lignine untersucht. Die Resultate sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Aus Zeile 1 geht hervor, daß auch mit 3 mg Fichtenholz (1 mg Lignin) alle 3 *Hibbert*schen Äthanolyseprodukte I (A) = α-Äthoxypropiovanillon, II (A) = Vanilloylacetyl, III (A) = 1-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-2-propanon und IV (A) = Vanillin erhalten werden konnten. Nach einer Säurebehandlung des Holzes, was auch schon bei 3 und 4 sowie bei 5 und 6 (Tabelle 1) der Fall ist, nimmt die Äthanolysierbarkeit merklich ab. Thermisch mit Wasser vorbehandeltes Holz (20 Stdn., 200° C)[2], dessen oxydative Abbaufähigkeit zu Vanillin auf ein Siebentel gesunken ist, gab fast keine Äthanolyseprodukte. Der wässerige Auszug hingegen, der bei oxydativem Abbau größere Mengen Vanillin ergibt[3], zeigte die Äthanolyseprodukte gerade noch erkennbar.

Das technische *Scholler-Tornesch*-Lignin (Zeile 5) gab wesentlich schwächere Flecken als das technische *Bergius-Rheinau*-Lignin (Zeile 6), wieder parallel zu dessen oxydativer Abbaufähigkeit[3].

Um auch botanisch unverholztes bzw. sehr schwach verholztes Gewebe zu untersuchen, unterwarfen wir verschiedene Teile von Dahlienknollen (Dahlia variabilis) einer Äthanolyse.

Die stark verholzte Rinde (OCH_3 5,9%) zeigte große Mengen Äthanolyseprodukte (Zeile 7). Allerdings handelt es sich hier um dicotyles Angiospermenlignin, für dessen 8 definierte Äthanolyseprodukte wir eine andere Trennungsmethode ausgearbeitet haben, die in einer der nächsten Mitt. publiziert wird. Nach der bereits beschriebenen Methode sind die Flecken nicht einzeln zu differenzieren, man erhält hier nur einen allgemeinen Überblick. Das Grundgewebe, das sich der Rinde anschließt, ist von einzelnen verholzten Gefäßen durchzogen (Zeile 8). Dieser Anteil gibt die Äthanolyseprodukte gerade noch erkennbar. Der mittlere Teil

[1] *K. Kratzl* und *W. Schweers*, Mh. Chem. **85**, 1046 (1954).
[2] *K. Kratzl* und *H. Silbernagel*, Mh. Chem. **83**, 1022 (1952).
[3] *K. Kratzl, H. Silbernagel* und *K. Marschall*, unpubliziert.

Tabelle 1.

Material	Menge (mg)	mm³ alkoholische Lösung am Start	I (A)	II (A)	III (A)	IV (A)	Unbekannte Körper bei R_f 0,08	0,32	0,16	0,04
1. Fichtenholz	3	1000	+++	++	++	++	+++			
2. DHP	30	30	+++	++	++	++	+++			
3. Wasserbehandeltes Holz	100	30	(+)	?	?	?	(+)			
4. Wasserbehandelter Rückstand der wäßr. Lösung	25	36	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	Körper niederer R_f-Werte wegen Schwanzbildung unsicher		
5. *Scholler-Tornesch*, Lignin	30	30	++	+	+	+	++			
6. *Bergius-Rheinau*, Lignin	30	30	+++	++	++	++	++			
7. Dahlia var., Rinde	100	30	Abbauprodukte eines Angiospermenlignins deutlich sichtbar							
8. Dahlia var., Phloroglucin-HCl, positiv	100	30	Abbauprodukte eines Angiospermenlignins sehr schwach sichtbar.							
9. Dahlia var., Phloroglucin-HCl, negativ	90	33	Keine entsprechenden Flecken im Chromatogramm							

Bemerkungen:

Zu Spalte 2: Hier sind die zur Äthanolyse angesetzten Mengen angegeben.

Zu Spalte 3: Zur Untersuchung wurde jeweils die Lösung der gesamten wasserlöslichen Äthanolyseanteile in 1 ml Alkohol verwendet, wovon der in dieser Spalte angegebene Teil am Start aufgetragen wurde.

(zentrales Mark) ist im botanischen Sinn unverholzt, es wurden auch keinerlei Äthanolyseprodukte erhalten. Damit konnte gezeigt werden, daß eine Umwandlung primärer Kohlehydrate zu Phenolkörpern bei den Äthanolysebedingungen nicht stattfindet, jedoch geben aber bereits nur sehr schwach verholzte Systeme (Zeile 8) die Abbauprodukte.

Das bedeutungsvollste Resultat ist aber die Tatsache, daß ein *enzymatisches Dehydrierungspolymerisat des Coniferylalkohols*, das *DHP* (Zeile 2), das nach *K. Freudenberg*[4] mit Hilfe von Champignondehydrase dargestellt und als Modell für unsere radioaktiven Inplantationslignine[5] untersucht wurde, eindeutig *alle 3 Hibbertschen Äthanolysekörper und Vanillin* ergab.

Wie schon in der I. Mitt. erwähnt, zeigt Coniferylalkohol selbst bei der Äthanolyse keines dieser Produkte. Durch die biologische Dehydrierung wurde somit die Seitenkette auf eine höhere Oxydationsstufe gebracht, die nach Äthanolyse diese definierten Produkte ergibt. *E. Adler* und *S. Yllner*[6] hatten kürzlich gezeigt, daß durch Äthanolyse des Guajacylglycerins die gleichen Äthanolyseprodukte erhalten werden können. In der Diskussion dieses wichtigen Befundes beschäftigen sich die Autoren auch mit den biologischen Dehydrierungsversuchen *K. Freudenbergs*.

Da die endständige α-Glycolgruppierung auf Grund von Abbauversuchen[7] unwahrscheinlich ist, schlagen sie für die Ligninseitenketten eine β-Guajacylätherstruktur vor, die nach Aufspaltung und Umlagerung die Äthanolyseprodukte ergeben müßte. *K. Freudenberg*[4] hat in seinen „Dimeren" (sekundäre Ligninbausteine) eine solche Gruppierung bisher noch nicht gefunden.

E. Adler und *S. Yllner* geben in dieser Arbeit eine Erklärung, wie sich eine solche aus den primären Produkten der biologischen Dehydrierung (Chinonradikale) des Coniferylalkohols bilden könnte.

Durch die Auffindung der Äthanolyseprodukte aus dem Dehydrierungspolymerisat (DHP) werden diese Ansichten gestützt. Das Vorkommen freier Glycerinseitenketten im DHP, entstanden durch Oxydation der Seitenkette als Ursache der Äthanolysierbarkeit, könnte nur dann angenommen werden, wenn das DHP bei Perjodatoxydation Formaldehyd ergibt, was noch untersucht werden müßte. Obwohl der Weg, der zu den Äthanolysenprodukten führt, noch nicht restlos aufgeklärt ist, wurde durch die Auffindung der 3 Spaltprodukte und des Vanillins aus dem

[4] *K. Freudenberg*, Holz als Roh- u. Werkstoff **11**, 267 (1953). — S. B. Heidelberger Akad. d. Wiss., 5. Abhdlg., 151 (1949).

[5] *K. Kratzl* und *G. Billek*, Mh. Chem. **85**, 845 (1954).

[6] *E. Adler* und *S. Yllner*, Svensk Papperstidn. **57**, 78 (1954).

[7] *B. O. Lindgreen* und *U. Saéden*, Acta Chem. Scand. **6**, 963 (1952).

[8] *E. Adler*, *K. J. Björkquist* und *S. Häggroth*, Acta Chem. Scand. **2**, 93 (1948). — *E. Adler* und *L. Ellmer*, ibid. **2**, 839 (1948). — *K. Kratzl*, *Ch. Heck-Bleckmann* und *K. Osterberger*, Mh. Chem. **80**, 279 (1949).

DHP dessen Ligninähnlichkeit auch in dieser Hinsicht, auf die *K. Freudenberg*[4] in zahlreichen Arbeiten hinwies, bekräftigt.

Die Auffindung des Vanillins deutet auf eine oxydative Spaltung der Seitenkette hin. Da das DHP intensive Phloroglucin-Salzsäurereaktion gibt, müssen freie Coniferylaldehydgruppen[8] vorhanden sein.

Sowohl im Lignin der Pflanze, als auch im DHP könnte ein geringer Teil dieser Gruppen zu Vanillin oxydiert bzw. hydrolysiert (reversibler Aldoltyp) sein, wobei dieses an der Phenolgruppe an das Restlignin gebunden ist. Durch Äthanolyse wird diese Bindung gelöst, womit eine Erklärung für das in sehr kleinen Mengen sowohl bei der Äthanolyse des Holzes als auch des DHP aufgefundene Vanillin zur Diskussion gestellt wird.

Bemerkung zum Mechanismus der Diazotierung.

(Kurze Mitteilung.)

Von

E. Abel*.

(Eingelangt am 7. Mai 1954.)

Entscheidung zwischen in Diskussion befindlichen Mechanismen des Diazotierungsvorganges könnte möglicherweise auf experimentellem Wege getroffen werden.

Es dürfte nicht häufig der Fall sein, daß zwischen zwei die gleiche Reaktion beschreibenden plausiblen Mechanismen eine Entscheidung auf experimentellem Wege getroffen werden könnte, allerdings — um einen auf anderem Gebiete geläufigen Ausdruck zu gebrauchen — lediglich im Sinne einer „engeren Wahl" zwischen den beiden „konkurrierenden" Fassungen.

Der Mechanismus des Diazotierungsprozesses, soweit dessen Geschwindigkeit dem Quadrate der Salpetrigsäurekonzentration proportional ist, wird in seinen maßgeblichen Reaktionslinien einerseits[1, 2] durch die Formulierung

$$\begin{aligned} 2\,HNO_2 &\rightarrow N_2O_3 + H_2O \\ N_2O_3 + RNH_2 &\rightarrow RNHNO + HNO_2 \end{aligned} \qquad \text{(I)}$$

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] *E. D. Hughes, C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*, Nature **166**, 642 (1950). — *C. K. Ingold*, Bull. soc. chim. France **1952**, 667. — *A. T. Austin, C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 555 (1952), „Notes". — Siehe auch *C. K. Ingold*, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, London; G. Bell & Sons Ltd. 1953.

[2] *H. Schmid* und *G. Muhr*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 421 (1937). — *H. Schmid* und *F. Schubert*, Z. Elektrochem. **43**, 626 (1937). — *H. Schmid* und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **83**, 346 (1952). — *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, ebenda **84**, 829, 842 (1953).

wiedergegeben, anderseits[3,4] wird dem Diazotierungsvorgang die Reaktionenfolge

$$\begin{aligned} 2\,HNO_2 &\rightarrow NO_2 + NO + H_2O \\ NO_2 + RNH_3^+ &\rightarrow RN{:}NO + H^+ + H_2O \\ RN{:}NO + NO &\rightarrow RN{:}NO^- + NO^+ \end{aligned} \qquad \text{(II)}$$

zugeordnet.

Im ersteren Falle (I) müßte — zunächst abgesehen von experimenteller Nachweisbarkeit — der von mir[5] und Mitarbeitern seinerzeit weitgehend untersuchte, über

$$\left.\begin{aligned} 2\,HNO_2 &\rightarrow NO_2 + NO + H_2O \\ 3\,HNO_2 &\rightarrow HNO_3 + 2\,NO + H_2O \end{aligned}\right\} \quad \text{(Z)}$$

verlaufende Salpetrigsäurezerfall

der Diazotierung parallel gehen, im letzteren Fall (II), woselbst die Zerfallprodukte NO_2 und NO in den Diazotierungsprozeß „mit einbezogen" sind, wäre für solchen Zerfall ersichtlicherweise kein Raum; NO-Entwicklung wäre daher mit der zweitgenannten Variante (II) nicht vereinbar.

Die experimentellen Voraussetzungen für solchen Entscheid liegen nun allerdings recht ungünstig. Für das sohin lediglich ad (I) in Betracht zu ziehende Verhältnis φ zwischen der Geschwindigkeit des HNO_2-Zerfalles [Index Z (Zerfall)] und der Geschwindigkeit der Diazotierung von z. B. Anilin nach (I) [Index A („Anhydrisierung")] erhält man unter beispielsweiser Annahme $[H^+] = 1{,}0$ ($\gg [C_6H_5NH_3^+]$)

$$\varphi = \frac{k_Z \frac{[HNO_2]^4}{[NO]^2}}{k_A [C_6H_5NH_3^+][HNO_2]^2} = \varkappa \frac{[HNO_2]^2}{[C_6H_5NH_3^+][NO]^2},$$

$$\varkappa = \frac{k_Z}{k_A}.$$

[3] *E. Abel*, Mh. Chem. **81**, 539 (1950); **83**, 1103 (1952).

[4] Diesfalls mit Einschluß der aus der quadratischen Beziehung sich ergebenden Entartung; siehe die in vorstehender Anmerkung zweitzitierte Publikation.

[5] *E. Abel, H. Schmid*, jeweils *S. Babad* und *E. Römer*, Z. physik. Chem., Abt. A **132**, 55 (1928); **134**, 279 (1928); **136**, 135, 419, 429 (1928); **148**, 337 (1930).

[6] Unter Voraussetzung, daß die Gegenreaktion von (Z) vernachlässigbar ist; vom Einfluß der ionalen Konzentration sei bei dieser Überschlagsrechnung abgesehen.

Bei 0° C, der Diazotierungstemperatur, ist

$$k_Z = 0{,}60^{7}\,(3{,}28 \cdot 10^{-3})^{2\,8} = 6{,}5 \cdot 10^{-6}\ [(\text{Mol/l})^{-1};\ \text{Min.}^{-1}],$$

$$k_A = \frac{55^{2}}{0{\cdot}06} = 920\ [(\text{Mol/l})^{-1};\ \text{Min.}^{-1}]$$

und daher

$$\varkappa = 7{,}0 \cdot 10^{-9}.$$

Um greifbare Ergebnisse zu erhalten, müßte [NO] durch einen inerten Gasstrom unter heftiger Rührung dauernd auf einen sehr kleinen (konstanten) Betrag herabgedrückt werden. Die nachfolgende Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung einiger experimentell etwa brauchbarer Kombinationen.

Tabelle 1.

$[H^+] = 1{,}0$; 0° C.

$[C_6H_5NH_2^+] \cdot 10^3$	$[HNO_2]$	$[NO] \cdot 10^4$	φ_0	$t_{1/2}$
Mol/l				Min.
3,0	0,2	4,0	0,6	7,2
		3,0	1,0	4,0
		2,5	4,3	2,8
1,0	0,1	10,0	0,7	360
		2,5	1,1	22,7
0,5	0,08	4,0	0,6	112
0,1	0,05		1,1	460

Neben dem Geschwindigkeitsverhältnis φ_0[9] findet sich in der Tabelle 1 die Zeitdauer ($t_{1/2}$) eingetragen[10], die bei jeweils konstanter Stickoxydkonzentration [NO] zum hälftigen Umsatz der $HNO_2 \rightarrow NO$-Reaktion bei Ausschluß begleitender Diazotierung erforderlich wäre; da

$$\frac{dx}{dt} = \frac{6{,}5 \cdot 10^{-6}}{[NO]^2}\,([HNO_2]_0 - x)^4,$$

ist

$$\frac{7}{[HNO_2]^3} = \frac{3 \cdot 6{,}5 \cdot 10^{-6}}{[NO]^2}\,t_{1/2},$$

$$t_{1/2} = 3{,}6 \cdot 10^5 \frac{[NO]^2}{[HNO_2]_0^3}.$$

---

[7] Siehe die in Anm. 5 letztzitierte Arbeit.

[8] Konzentration (Mol/l) von NO bei 0° C und 1 Atm. Druck.

[9] Der Index 0 bezieht sich auf $t = 0$.

[10] Wieder ohne Rücksichtnahme auf Gegenreaktion und ionale Konzentration. Die tatsächliche HNO_2-Konzentration sei der analytischen gleichgesetzt.

Das Röntgendiagramm des Diäthylacetamido-Cellulosexanthats.

(Kurze Mitteilung.)

Von

J. Schurz*.

Aus dem Laboratorium der Vereinigte Glanzstoff-Fabr. A. G., Forschung V; Oberbruch (Bez. Aachen).

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 16. August 1954.)

Diäthylacetamido-Cellulosexanthat (DA-Xanthat) ist die bekannteste Verbindung aus der Klasse der Xanthogenfettsäuren; diese entstehen, wenn man Cellulosexanthat mit Halogenfettsäuren oder deren Derivaten reagieren läßt. Es hat größere praktische Anwendung gefunden in der Gammazahl-Bestimmungsmethode von *Fink, Stahn* und *Matthes*[1] (Gammazahl: Anzahl der Xanthatgruppen pro 100 Glukoseresten). Diese Verbindungsklasse ist überdies ganz allgemein von großem Interesse für die Viskoseforschung, weil sie gewissermaßen stabilisierte Xanthate vorstellt.

Außer in einer kurzen Notiz von *Schramek*[2] wurden bis jetzt nach unserem Wissen noch keine röntgenographischen Untersuchungen an DA-Xanthat beschrieben. *Schramek* untersuchte Produkte von sehr niedriger Gammazahl und fand dabei Interferenzen, die er als der Hydratcellulose zugehörig erkannte. Wir haben uns nun die Aufgabe gestellt, herauszufinden, ob DA-Xanthat ein eigenes Röntgendiagramm gibt. Zu diesem Zwecke stellten wir DA-Xanthate von verschiedener Gammazahl her und führten zunächst von einem pulverförmigen Präparat *Debye-Scherrer*-Aufnahmen im *Keesom*-Röhrchen durch. Ferner versuchten wir, Ramiefasern, die unter Erhaltung des Faserverbandes xanthogeniert waren[3], im Faserverband in das DA-Xanthat überzuführen, was uns auch in Suspension in gesättigter Elektrolytlösung (NH_4Cl oder NaCl) gelang[4]; solcherart erhaltene orientierte Bündel aus DA-Xanthat wurden hierauf durchstrahlt. Schließlich lösten wir pulverförmiges DA-Xanthat in Äthylenchlorhydrin oder Pyridin und stellten daraus Filme für die röntgenographische Untersuchung her. Orientierungsversuche an diesen

* Anschrift ab 1. 9. 1954: Inst. f. theor. u. physik. Chemie, Universität Graz, Halbärthg. 5.

[1] *H. Fink, R. Stahn* und *A. Matthes*, Angew. Chem. **47**, 602 (1934).

[2] *W. Schramek*, Jahresbericht des Vereines der Zellstoff- und Papierchemiker und -Ingenieure, S. 119 (1937).

[3] *K. Hess, H. Kiessig* und *W. Koblitz*, Z. Elektrochem. **55**, 697 (1951).

[4] *J. Schurz*, Das Papier (im Druck).

Filmen führten erst dann zu einem Erfolg, als wir fanden, daß diese Filme bei Temperaturen von 100 bis 150° C sich leicht um zirka 50% verstrecken ließen. Diese Verstreckung blieb aber nur erhalten, wenn die Filme in gestrecktem Zustand abgekühlt wurden. In der Hitze erwies sich die Verstreckung als reversibel; es trat eine Art Kautschukelastizität auf.

Sämtliche Röntgenaufnahmen wurden in einer Vakuumkamera nach *Kiessig*[5] ausgeführt; zur Verwendung kam Nigefilterte CuKα-Strahlung; flacher Film; Abstand Film-Präparat 80 mm. Die Belichtungsdauer betrug bei 40 kV und 20 mA etwa 15 Stdn. Als Abstandsindikator wurde Graphitpulver mitaufgenommen.

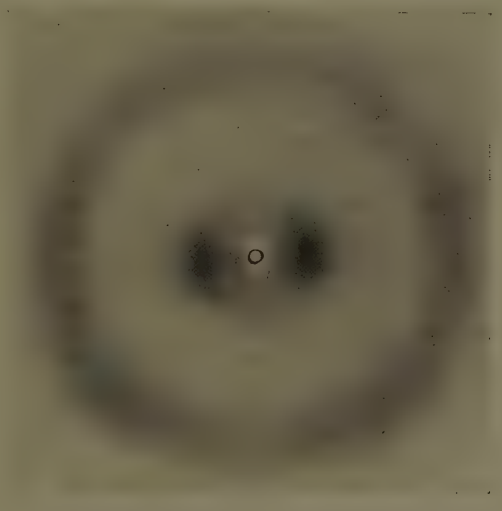


Abb. 1. Röntgendiagramm eines orientierten DA-Xanthat-Filmes (heißverstreckt, Gammazahl ~ 100).

Bis zu Gammazahlen von etwa 30 fanden wir das Diagramm der Hydratcellulose, wie auch schon *Schramek* berichtet hat. Bei höheren Gammazahlen bis zu etwa 90 erhielten wir Mischdiagramme, bestehend aus den Interferenzen der Hydratcellulose und einem zusätzlichen inneren Ring. Bei Gammazahlen über 90 endlich erhielten wir ein Diagramm, das aus zwei Ringen bestand, und das wir als das Röntgendiagramm von DA-Xanthat mit der Gammazahl ~ 100 ansprechen möchten. Höhere Gammazahlen als 100 wurden von uns nicht untersucht.

Damit ist gezeigt, daß DA-Xanthat ein eigenes Röntgendiagramm liefert. Die Interferenzen sind recht unscharf. Versuche, sie durch Tempern schärfer zu erhalten, führten zu keinem Erfolg; bei zu intensivem Tempern zersetzte sich das DA-Xanthat und wir erhielten wieder ein Mischdiagramm mit Hydratcellulose. Aus der im Faserverband umgesetzten Ramie erhielten wir, wenn auch mit einigen Schwierigkeiten, schön orientierte Präparate. Auch die heißverstreckten Filme, die im Gegensatz zum unverstreckten Film stark doppelbrechend waren, zeigten schöne Orientierung, während die unverstreckten Filme nur *Debye-Scherrer*-Ringe aufwiesen. Abb. 1 zeigt ein typisches DA-Xanthat-

[5] *H. Kiessig*, Kolloid-Z. 98, 213 (1942).

Diagramm; es stammt von einem heißverstreckten Film. Man sieht, daß die innere Interferenz viel stärker orientiert ist als die äußere, was vielleicht als ein Blättcheneffekt im Sinne *Kratky*s gedeutet werden kann[6]. Die Abstände der Interferenzen, insbesondere der inneren, wiesen merkliche Streuungen auf; die Mittelwerte aus 16 Aufnahmen waren:

$$\text{außen: } 4{,}42 \pm 0{,}03 \text{ Å}; \quad \text{innen: } 16{,}38 \pm 0{,}05 \text{ Å},$$

während wir als Extremwerte fanden:

$$\text{außen: } 4{,}36 \pm 0{,}03 \text{ Å}; \quad \text{innen: } 18{,}5 \pm 0{,}05 \text{ Å}.$$

Es liegt die Vermutung nahe, daß im DA-Xanthat die Gitteraufweitung des Cellulosexanthats[3] stabilisiert ist; in der Tat zeigen die Röntgendiagramme von Xanthat und DA-Xanthat eine gewisse Ähnlichkeit. Die genauere Deutung dieser Experimente, insbesondere die Errechnung einer plausiblen Gitterzelle, bedarf indessen noch ausführlicherer experimenteller Untermauerung.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. *H. Kiessig* für Hilfe bei den Röntgenaufnahmen, Herrn Dr. *W. Koblitz* für Unterstützung bei den präparativen Arbeiten und vor allem Herrn Prof. Dr. *K. Hess* für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für viele Ratschläge und wertvolle Diskussionen.

Über Kalkfällung von Sulfitablaugen bei hohen Temperaturen.

(Kurze Mitteilung*.)

Von

Th. N. Kleinert, Montreal, Canada.

Aus dem Pulp and Paper Research Institute of Canada.

(Eingelangt am 26. August 1954.)

In einer vorhergehenden Veröffentlichung[1] wurde über die bei der Kalkfällung von Sulfitablaugen bei 150° C verlaufenden Reaktionen berichtet. Ergänzend dazu wurden nun die Fällungsreaktionen im Temperaturbereich zwischen 150 und 350° C näher untersucht.

Es zeigte sich, daß die Fällung der organischen Substanzen mit steigender Temperatur begünstigt wird. So werden im Bereiche von

---

[6] *O. Kratky, G. Porod* und *E. Treiber*, Kolloid-Z. **121**, 1 (1951).

* Eine ausführliche Veröffentlichung erscheint im Pulp and Paper Magazine of Canada.

[1] *Th. Kleinert*, Das Papier **7**, 82 (1953).

300° C in 20 Min. etwa 80% der gesamten organischen Substanzen gefällt. Während bei 150° C und Anwendung eines Ätzkalküberschusses (pH 12) keine wesentliche Abnahme des Ligninmethoxyls festzustellen ist, erfolgt in Temperaturbereichen über 200° C eine rasche Abspaltung von Methoxylgruppen aus den gefällten organischen Substanzen. Es werden dabei phenolische Spaltprodukte gebildet, die ein starkes Bromaufnahmevermögen besitzen und zu einem großen Teil in organischen Lösungsmitteln (Äthylalkohol, Äthyläther) löslich sind. Tabelle 1 zeigt den Verlauf der Methoxylabspaltung bei verschiedenen Temperaturen und einstündiger Erhitzungszeit.

Tabelle 1.

Temperatur ° C	Methoxylgehalt der gefällten aschefreien organischen Substanz %
150	15,2
200	14,7
250	10,8
300	2,0
350	0,5

In den Reaktionsgemischen wurden kleine Mengen von Methylalkohol, Äthylen und flüchtigen Alkylsulfiden aufgefunden. Die Bildung dieser dampf- und gasförmigen Spaltprodukte bei den Fällungsreaktionen ist die Ursache für die Entwicklung verhältnismäßig hoher, weit über dem der betreffenden Temperatur entsprechenden Wasserdampfdruck liegender Drücke in den Reaktionsgemischen. Im Temperaturbereich von 300° C wurden z. B. bei einstündiger Erhitzungszeit Gesamtdampfdrücke von 100 Atm. und darüber gemessen.

Gleichzeitig mit der Methoxylabspaltung verläuft eine Abspaltung von Sulfongruppen aus den Ligninsulfonsäuren, wobei Calciumsulfit gebildet wird. Bemerkenswerterweise sind in den hohen Temperaturbereichen die Schwefelgehalte der gefällten organischen Substanzen bei längeren Erhitzungszeiten höher als bei kürzeren. Es wurde festgestellt, daß bei Temperaturen über 250° C wesentliche Teile des bei der Sulfongruppenabspaltung gebildeten Sulfits zu Sulfid reduziert werden, wobei die gefällten organischen Substanzen in sekundärer Reaktion Sulfidschwefel aufnehmen. Besonders deutlich wird dies, wenn die thermische Ablaugenfällung statt mit Ätzkalk mit kaustischem Magnesiumoxyd vorgenommen wird, da in diesem Falle wegen der höheren Löslichkeit des Magnesiumsulfits mehr Sulfid durch Reduktion gebildet wird. Bei der Kalkfällung von Sulfitablaugen in hohen Temperaturbereichen erfolgen demnach gleichzeitig zwei verschiedene und gegenläufig wirkende Reaktionen, die Abspaltung von Sulfongruppen einerseits und die Aufnahme von Sulfidschwefel anderseits. Letztere ist vergleichbar mit der Schwefelligninbildung beim Sulfatkochprozeß[2] des Holzes bzw. mit der Schwefelaufnahme von Holzsubstanz und Lignin aus wäßrigen, gepuffer-

[2] *E. Hägglund*, Holz als Roh- und Werkstoff 4, 233 (1941).

ten Schwefelwasserstofflösungen[3]. Die Bildung phenolischer[4] Ligninspaltprodukte begünstigt diese Aufnahme von Sulfidschwefel. Letztere kann durch Zufügen von unlösliche Sulfide bildenden Metallsalzen zu den Reaktionsgemischen verhindert werden. Die gefällte organische Substanz enthält dann nur sehr geringe Mengen gebundenen Schwefels in der Größenordnung von etwa 0,1%.

Die bei höheren Temperaturen gefällten organischen Substanzen haben thermoplastische Eigenschaften und eignen sich für die Herstellung von thermisch härtbaren Preßstoffen. Sie zeigen zum Teil Reaktionsfähigkeit für chemische Umsetzungen und können daher für gewisse industrielle Verwendungen ein neuartiges und wertvolles Rohmaterial darstellen.

Vom Standpunkt technischer Anwendung gesehen, erscheinen die hohen, bei der Sulfitablaugenfällung auftretenden Dampfdrücke als nachteilig. Durch weitere Untersuchungen wurde gefunden, daß dies vermieden werden kann, wenn die Fällung bei verhältnismäßig niederen Temperaturen (120 bis 150° C) vorgenommen wird, die Niederschläge von der restlichen Flüssigkeit abgetrennt und in einer Atmosphäre überhitzten Wasserdampfes oder anderer inerter Dämpfe oder Gase bei verhältnismäßig geringen Überdrücken (2 bis 3 Atm.) kurze Zeit auf entsprechend hohe Temperaturen (200 bis 300° C) erhitzt werden. Es zeigte sich, daß die Spaltungsreaktionen der organischen Substanzen im wesentlichen Temperaturfunktionen und weitgehend druckunabhängig sind.

Die Teilchengröße von renaturiertem Seidengel aus der diffusen Röntgen-Kleinwinkelstreuung.

(Kurze Mitteilung).

Von

O. Kratky, G. Porod und **A. Sekora.**

Aus dem Institut für theoretische und physikalische Chemie der Universität Graz.

Mit 5 Abbildungen.

(Eingelangt am 10. September 1954.)

In Fortführung der Studien an renaturiertem Seidengel[1] wurde der Versuch unternommen, aus der diffusen Röntgen-Kleinwinkelstreuung

[3] *T. Enkvist* und *E. Hägglund*, Festkr. J. Arvid Hedvall **1948**, 149; Ref. Chem. Abstr. **42**, 7526 (1948). — *T. Enkvist*, Svensk Papperstidn. **52**, 517 (1949).

[4] *T. Enkvist* und *M. Moilanen*, Svensk Papperstidn. **55**, 668 (1952).

[1] *O. Kratky, G. Porod, E. Schauenstein* und *A. Sekora*, Mh. Chem. **85**, 461 (1954).

die Teilchengröße der Seide zu bestimmen. Wie kürzlich berichtet[1], liefert das 20%ige Gel eine diffuse Streuung, die bis zu einem *Bragg*schen Winkel von 1500 Å kein Umbiegen gegen die Horizontale erkennen läßt. Daraus ist zu schließen, daß die Teilchen zumindest in einer Richtung sehr groß sein müssen. Es liegt nahe, an eine Assoziation globularer Teilchen zu denken, wie sie im nativen und im renaturierten Seidengel angenommen wurden[2]. Auch die sehr interessanten Untersuchungen

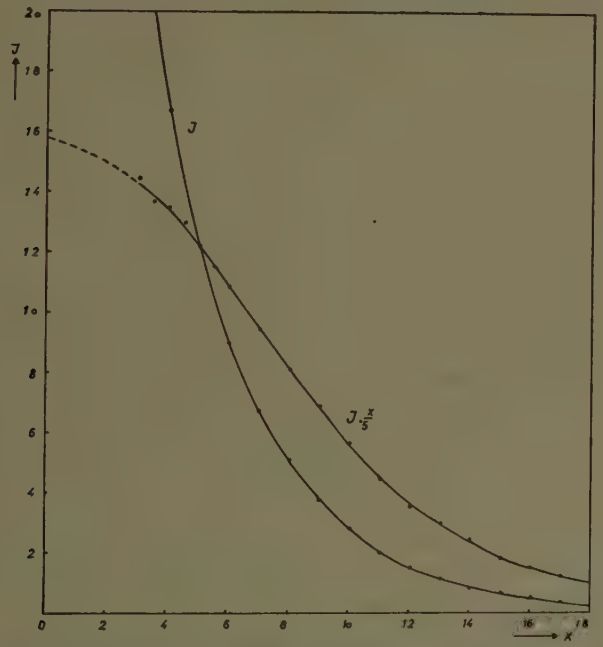


Abb. 1. Kleinwinkelstreuung von 20%igem Seidengel. I = Streuintensität; $x = 1747\,\vartheta$; $I \cdot x$ = Querschnittsfaktor.

von *Mercer*[3] legen eine solche Vorstellung nahe. Nun konnte von dem einen von uns gezeigt werden[4], daß die Streukurve von in einer Richtung sehr langgestreckten Teilchen in zwei Faktoren zerlegt werden kann, einen der Länge entsprechenden, gemäß $\frac{1}{\vartheta}$ verlaufenden, und einen dem Querschnitt entsprechenden, der die Form einer Glockenkurve hat. Auch bei periodischem Bau in der Längsrichtung, wie er durch die Assoziation von globularen Teilchen zustande kommen kann, läßt sich

[2] *D. Coleman* und *F. O. Howitt*, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **190**, 145 (1946).

[3] *E. H. Mercer*, Text. Res. J. **24**, 135 (1954).

[4] *G. Porod*, Acta Physica Austriaca **2**, 255 (1948).

ein Längenfaktor abspalten, der ebenfalls gemäß $\frac{1}{\vartheta}$ verläuft, jedoch bei dem der Längsperiode entsprechenden *Bragg*schen Winkel und Vielfachen desselben eine Stufe zeigt[5]. Da jedenfalls bei den meisten Gelen eine Stufe nicht auftritt, braucht zur Eliminierung des Längenfaktors nur mit $\frac{1}{\vartheta}$ multipliziert zu werden (Abb. 1). Zur Analyse des verbleibenden Querschnittsfaktors wurde die Auftragung nach *Guinier*[6] vorgenommen ($\ln I$ gegen ϑ^2), die, wie die Abb. 2 zeigt, innerhalb der experimentellen Fehler eine Gerade ergibt. Aus der Endtangente kann

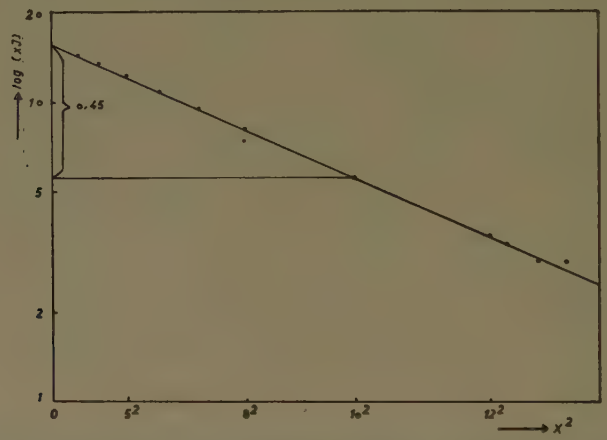


Abb. 2. Auftragung des Querschnittsfaktors (entnommen aus Abb. 1) nach *Guinier*.

der Wert des Streumassenradius zu 31 Å entnommen werden. Von den verschiedenen Formen, die mit diesen Werten in Einklang stehen, seien vor allem genannt: ein Kreis vom Durchmesser 80 Å, jedes Rechteck mit der Diagonale 107 Å; das wäre z. B. ein Quadrat mit der Kantenlänge 76 Å oder (beim Kantenverhältnis 1 : 2) ein Rechteck mit den Kanten 48 und 96 Å.

Um zwischen diesen und noch anderen möglichen Formen zu entscheiden, ist außer der Neigung der Endtangente bei der *Guinier*schen Auftragung auch der weitere Verlauf der Kurve zu diskutieren. Zunächst steht fest, daß bei einer der *Gauß*schen Kurve so gut entsprechenden Form die Abweichung des Querschnittes von der Isotropie nicht sehr groß sein kann. Ein genauerer Vergleich der berechneten Streukurven mit der *Guinier*schen Näherung ergibt indes, daß bei einem Verhältnis

[5] *O. Kratky*, Mh. Chem. **76**, 325 (1947). — *G. Porod*, Z. Naturforsch. **4 a**, 401 (1949).

[6] *A. Guinier*, Ann. physique **12**, 161 (1939).

der seitlichen Dimensionen von etwa 1 : 2 die beste Angleichung an die *Gaußsche* Kurve zu erwarten ist. Das oben angegebene Rechteck mit den Kantenlängen 48 und 96 Å würde demnach die derzeit beste Approximation des Querschnittes darstellen. Die Teilchen des Seidengels haben also genähert die Gestalt eines langgestreckten Prismas, dessen Breite und Dicke etwa den angegebenen Werten entsprechen.

Es liegt nahe, die vorgenommene Auswertung durch die Absolutintensität zu kontrollieren. Dies geschieht am einfachsten durch Verwendung der „Invariante"[7] der Streukurve, das heißt der Fläche unter der mit ϑ durchmultiplizierten Kurve. Diese Invariante ist unabhängig von der kolloiden Struktur und kann daher ohne Kenntnis derselben aus der Primärintensität, der Konzentration und der Elektronendichtendifferenz berechnet werden. Am längergelagerten, trüb gewordenen Gel ergab sich aus der Streukurve ein Wert von 300, während die Rechnung 514 liefert. Die Absolutintensität beträgt also nur etwa 60% des berechneten Wertes. Dafür sind zwei Deutungen möglich.

1. Man nimmt an, daß nicht die ganze Masse der Seide in Form dieser langgestreckten Teilchen vorliegt, sondern eben nur etwa 60%. Dazu ist zu sagen, daß das *klare Seidengel* fast die gleiche Streukurve zeigt wie das trübe Gel, jedoch ist die Streuintensität etwa um den Faktor 4 geringer. Es ist anzunehmen, daß dieses Manko an Intensität im klaren Gel auf eine erst teilweise erfolgte Bildung der langen Teilchen hinweist, so daß eine nicht vollständige Assoziation auch im länger gelagerten trüben Gel durchaus im Bereiche des möglichen liegt[8].

2. Es ist denkbar, daß die Seidenteilchen gequollen sind, also eine innere Hydratation zeigen. Diese würde natürlich die Elektronendichtendifferenz zwischen den Teilchen und dem Lösungsmittel und damit auch die Streuungsintensität vermindern. Wir kommen auf diese Möglichkeit weiter unten zurück.

Die guten Erfahrungen, die wir bei Bestimmung der Teilchengröße der Cellulose[9] mit sogenannten „luftgequollenen" Fäden nach *Hermans*

---

[7] *G. Porod*, Kolloid-Z. **124**, 83 (1951); **125**, 51 (1952).

[8] Da die „Invariante" der Streukurve vom Verteilungszustand unabhängig ist, dürfte sie durch die noch nicht erfolgte Bildung der langgestreckten Teilchen streng genommen nicht beeinflußt werden. Nun wird aber die Streuintensität sehr kleiner Teilchen auf einen verhältnismäßig *großen* Winkelbereich verteilt, so daß sie nur als Untergrund der auf einen sehr *kleinen* Winkelbereich zusammengedrängten und daher sehr intensiven Streuung der großen Teilchen in Erscheinung tritt und daher bei der Subtraktion des Untergrundes eliminiert wird. M. a. W., es ist praktisch schwer möglich, Teilchen von *größenordnungsmäßig* verschiedenen Dimensionen in der Invariante gleichzeitig zu erfassen.

[9] *H. Janeschitz-Kriegl, O. Kratky* und *G. Porod*, Z. Elektrochem. **56**, 146 (1952).

und *Platzek*[10] gemacht haben, veranlaßten uns, den Versuch zu unternehmen, auch das Seidengel in einen luftgequollenen Zustand zu bringen. Es gelang überraschend leicht, im 20%igen Gel das Wasser gegen Alkohol auszutauschen und durch Vakuumtrocknung ein sehr lockeres Gel von der etwa halben Dichte des Seidenfadens zu erhalten. Es ist also genügend „verdünnt", um den Versuch einer Auswertung im Sinne der Partikelstreuung auch hier zu rechtfertigen. Die Streukurve, sowie die durch

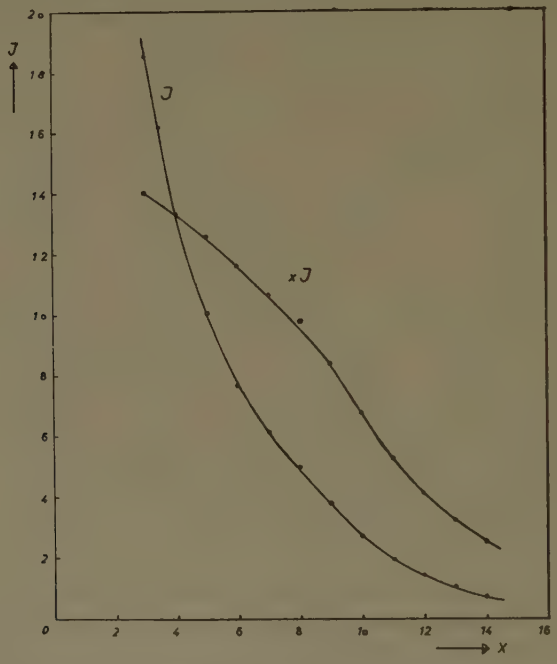


Abb. 3. Kleinwinkelstreuung von luftgequollenem Seidengel. I = Streukurve; $x \cdot I$ = Querschnittsfaktor.

Multiplikation mit dem Ablenkungswinkel erhaltene, ist in Abb. 3 wiedergegeben. Es liegen also offenbar wieder stäbchenförmige Teilchen vor, für die wir aber aus dem inneren Teil der *Guinier*schen Geraden (Abb. 4) den kleineren Streumassenradius von 27 Å errechnen. Dieser Wert entspricht einem Kreis von 70 Å Durchmesser, einem Quadrat von 67 Å Kantenlänge oder allgemein einem Rechteck mit der Diagonallänge 94 Å.

Die Abweichung von der *Guinier*schen Geraden bei größeren Streuwinkeln muß experimentell überprüft werden, bevor es angezeigt er-

[10] *P. H. Hermans* und *P. Platzek*, Z. physik. Chem., Abt. A **185**, 260 (1939). — *P. H. Hermans* und *A. J. de Leeuw*, Kolloid-Z. **82**, 58 (1938).

scheint, aus diesem Befund quantitative Folgerungen zu ziehen. Jedenfalls scheint festzustehen, daß die Teilchen in diesem trockenen Zustand

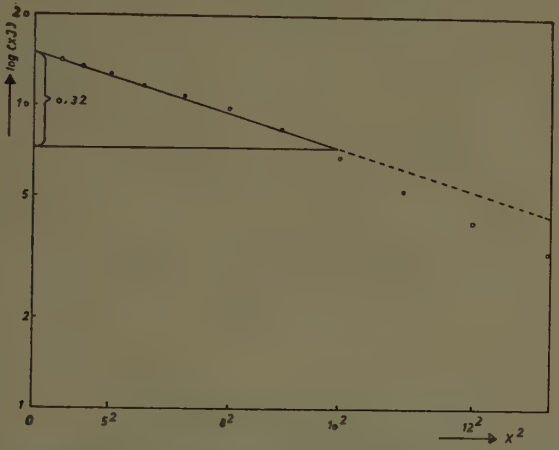


Abb. 4. Auftragung des Querschnittsfaktors (entnommen aus Abb. 3) nach *Guinier*.

einen kleineren Querschnitt besitzen. Dies würde mit der obigen Alternative 2 zur Deutung des zu geringen Streuvermögens des trüben Gels übereinstimmen. Nimmt man nämlich an, daß die Teilchen vom Streumassenradius 27 Å im trockenen Zustand auf den Streumassenradius 31 Å im Gel quellen, so könnte dies ungefähr das Manko in der Streuintensität des Gels erklären.

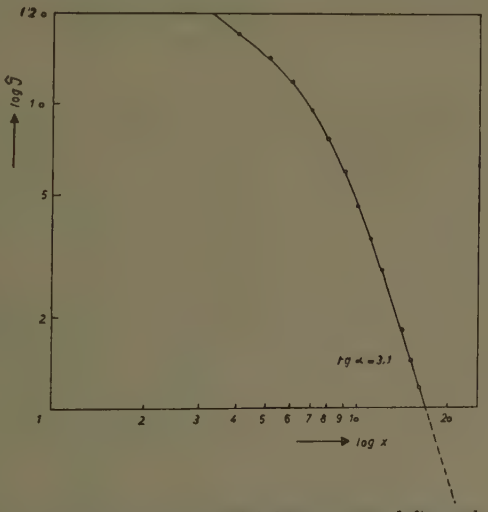


Abb. 5. Auslauf der Kleinwinkelstreuung von luftgequollenem Seidengel in doppeltlogarithmischer Auftragung.

Es wurde auch der Versuch unternommen, im Sinne der von dem einen von uns[7] gegebenen Theorie die innere Oberfläche am luftgequollenen Gel auszurechnen. Voraussetzung hierfür ist, daß experimentell der reguläre Auslauf der Streukurve wie $\frac{1}{\vartheta^3}$ (bei Spaltverschmierung) erhalten wird. Wie die doppelt logarithmische Auftragung der Kurve in Abb. 5 erkennen läßt, ist dies hier in guter

Näherung der Fall. Allerdings braucht man zur Berechnung der inneren Oberfläche noch den Volumanteil w der dispersen Phase bzw. den Volumanteil w' des Dispersionsmittels. Nachdem dieser Wert nicht genau bekannt ist, muß er im Ergebnis offen gelassen werden. Die innere Oberfläche ergab sich zu $\frac{w'}{13}$ Å^{-1}. Dieser Wert steht mit der gefundenen Teilchengröße in vernünftiger Übereinstimmung, denn bei kreisförmigem Querschnitt erhält man den Durchmesser $\frac{52}{w'}$ Å, bei quadratischem eine Kantenlänge von ebenfalls $\frac{52}{w'}$ Å. Trotz der Unsicherheit bezüglich w zeigt die obige Betrachtung, daß die erhaltenen Resultate größenordnungsmäßig vernünftig sind. Die diesbezüglichen Versuche werden fortgesetzt.

Herrn cand. chem. *Paletta* sind wir für präparative Hilfe zu bestem Dank verpflichtet.

Die *Rockefeller Foundation* hat die vorliegende Untersuchung durch Bereitstellung apparativer Hilfsmittel in großzügiger Weise gefördert, wofür ihr auch an dieser Stelle unser besonderer Dank ausgesprochen sei.

Cytochrom c.
III. Zur Frage der Artspezifität von Säugetier-Cytochrom c.

(Kurze Mitteilung.)

Von

H. Tuppy und G. Bodo.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 14. September 1954.)

Wie in vorhergehenden Mitteilungen beschrieben worden ist, wurde Pferde-Cytochrom c sowohl hydrolytisch mit Mineralsäure[1] als auch proteolytisch mit Trypsin[2] abgebaut. Durch Untersuchung der im Gemisch der Bruchstücke enthaltenen Porphyrin-c-Peptide war es möglich, folgende Sequenz von 10 Aminosäureresten festzustellen:

. . .-Lys-CyS-Ala-Glu(NH_2)-CyS-His-Thr-Val-Glu-Lys-. . .

Diese Aminosäurefolge ist dadurch ausgezeichnet, daß sie einen Teil der Proteinkomponente des Cytochroms c darstellt, welcher der prosthetischen Gruppe des Enzyms eng benachbart ist. In der Tat sind es die in der aufgeklärten Sequenz vorkommenden zwei Halbcystinreste (CyS), welche durch

[1] *H. Tuppy* und *G. Bodo*, Mh. Chem. **85**, 807 (1954).
[2] *H. Tuppy* und *G. Bodo*, Mh. Chem. **85**, 1024 (1954).

Ausbildung von Thioätherbrücken zu den Seitenketten 2 und 4 eines Eisenporphyrinmoleküls Eiweißanteil und Farbstoffkomponente des intakten Hämoproteids fest miteinander verbinden; auch ist es wahrscheinlich, daß der mit einem Halbcystinrest peptidisch verknüpfte Histidinrest (His) eine der zwei für die Hämochromnatur des Enzyms verantwortlichen und für seine katalytische Wirksamkeit mitentscheidenden „häm-gebundenen Gruppen" darstellt.

Nachdem nun Methoden ausgearbeitet waren, die Aminosäuresequenz in unmittelbarer Nachbarschaft der prosthetischen Gruppe aufzuklären, lag es nahe, analoge Untersuchungen, wie sie mit *Pferde*-Cytochrom c angestellt worden waren, auch mit Cytochrom c anderer Tierarten auszuführen. Es war zu hoffen, auf diese Weise Aufschluß darüber zu gewinnen, bis zu welchem Grad die Struktur eines Proteins gleicher Funktion von einer Tierspezies zur anderen Abwandlungen zeigt. Wohl durften keine allzu großen Unterschiede zwischen Cytochrom c verschiedener *Säugetier*arten erwartet werden, hatten doch bereits *Theorell* und *Åkeson* gezeigt[3], daß *Rinder*- und *Pferde*-Cytochrom c hinsichtlich ihres Molekulargewichtes und des Stickstoff- und Schwefelgehaltes übereinstimmten und auch im pH-Bereich 1,6 bis 11 identische Titrationskurven lieferten. Spätere serologische Untersuchungen[4] sprachen ebenfalls für eine nahe Verwandtschaft von *Pferde*-, *Rinder*- und *Schweine*-Cytochrom c. Andererseits hatte ein genauer Vergleich von Cytochrom c aus den letztgenannten drei Tierspezies *Tint* und *Reiss* zur Überzeugung gebracht, daß in ihren Präparaten wohl Identität der prosthetischen Gruppe, nicht jedoch des Proteinanteiles besteht[5].

Die für unsere Abbauversuche verwendeten Cytochrom-c-Präparate aus *Rinder*- und *Schweine*herzmuskel waren (ebenso wie das früher untersuchte *Pferde*-Cytochrom c) nach *Keilin* und *Hartree* dargestellt[6]; nach Reinigung mit dem Ionenaustauscher Amberlite IRC-50 in der von *Margoliash* beschriebenen Weise[7] zeigten sie einen Eisengehalt von 0,39 bis 0,41% bzw. 0,43 bis 0,44%.

Partielle Hydrolyse mit 20%iger Schwefelsäure, nachfolgende Abtrennung der Porphyrin-c-Peptide, Spaltung der Thioätherbrücken mit Silbersulfat[8], Oxydation der erhaltenen Cysteinpeptide mit Perameisensäure und Trennung der Cysteinsäurepeptide durch Ionophorese und Papierchromatographie erfolgten auf die gleiche Art wie früher beschrieben[1]. In Tabelle 1 sind die nach Säureabbau aus Rinder- und Schweine-Cytochrom c gewonnenen und identifizierten Peptide der Cysteinsäure zum Vergleich mit jenen, die zuvor aus Pferde-Cytochrom c erhalten worden waren[1], zusammengestellt.

---

[3] *H. Theorell* und *Å. Åkeson*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1804 (1941).
[4] *E. L. Becker* und *J. Munoz*, J. Immunol. **63**, 173 (1949).
[5] *H. Tint* und *W. Reiss*, J. Biol. Chem. **182**, 397 (1950).
[6] *D. Keilin* und *E. F. Hartree*, Biochemic. J. **39**, 289 (1945).
[7] *E. Margoliash*, Nature **170**, 1014 (1952).
[8] *K. G. Paul*, Acta Chem. Scand. **4**, 239 (1950).

Tabelle 1. Durch partielle Hydrolyse des Cytochroms c gewonnene Peptide der Cysteinsäure*.

Aus Rinder-Cytochrom c	Aus Schweine-Cytochrom c	Aus Pferde-Cytochrom c
Lys-$CySO_3H$	Lys-$CySO_3H$	Lys-$CySO_3H$
Lys-[$CySO_3H$, Ala]		Lys-[$CySO_3H$, Ala]
$CySO_3H$-Ala	$CySO_3H$-Ala	$CySO_3H$-Ala
	$CySO_3H$-[Ala, Glu]	$CySO_3H$-[Ala, Glu]
		Glu-$CySO_3H$
Glu-[$CySO_3H$, His]	Glu-[$CySO_3H$, His]	Glu-[$CySO_3H$, His]
$CySO_3H$-His	$CySO_3H$-His	$CySO_3H$-His
	Ala-$CySO_3H$**	Ala-$CySO_3H$**

* Die Cysteinsäurereste ($CySO_3H$) sind aus den in Cytochrom c vorliegenden 2 Halbcystinresten (CyS) bei der Aufarbeitung durch Oxydation mit Perameisensäure gebildet worden.

** Durch Umlagerung entstanden [1].

Verdauung von Rinder- und Schweine-Cytochrom c mit Trypsin und Reinigung der dabei entstehenden Ferriporphyrin-c-Peptide (tr-FePc-Peptide) ließ sich auf die gleiche Weise bewerkstelligen[2] wie im Falle des Pferde-Cytochroms c. Die den 3 Säugetierarten entstammenden tr-FePc-Peptide zeigten alle die gleiche Aminosäurezusammensetzung: sie enthalten, abgesehen von den an die prosthetische Gruppe gebundenen Halbcystinresten, Glutaminsäure, Threonin, Alanin, Valin, Lysin und Histidin. Spaltung der die Farbstoffkomponente mit dem Peptidanteil verknüpfenden Thioätherbrücken mit Silbersulfat[3] und Oxydation der freigewordenen Sulfhydrylgruppen zu Sulfosäuregruppen mit Hilfe von Perameisensäure ließ aus den tr-FePc-Peptiden je ein cysteinsäurehaltiges, farbstoff-freies Peptid — kurz „Enneapeptid" genannt[2] — entstehen. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die durch partielle Hydrolyse der 3 „Enneapeptide" mit Salzsäure gewonnenen und mit Hilfe von Ionophorese und Papierchromatographie getrennten Bruchstücke.

Tabelle 2. Durch partielle Hydrolyse der „Enneapeptide" gewonnene niedrigere Peptide.

Aus Rinder-Cytochrom c	Aus Schweine-Cytochrom c	Aus Pferde-Cytochrom c
$CySO_3H$-Ala	$CySO_3H$-Ala	$CySO_3H$-Ala
$CySO_3H$-[Ala, Glu]	$CySO_3H$-[Ala, Glu]	$CySO_3H$-[Ala, Glu]
	$CySO_3H$-[Ala, Glu, $CySO_3H$]	
Ala-Glu	Ala-Glu	Ala-Glu
Glu-$CySO_3H$	[Glu-$CySO_3H$]	Glu-$CySO_3H$
Glu-[$CySO_3H$, His]	Glu-[$CySO_3H$, His]	Glu-[$CySO_3H$, His]
$CySO_3H$-His	[$CySO_3H$, His]	$CySO_3H$-His
	Thr-Val	
Thr-[Val, Glu]	Thr-[Val, Glu]	Thr-[Val, Glu]
Thr-[Val, Glu, Lys]	Thr-[Val, Glu, Lys]	Thr-[Val, Glu, Lys]
		[Val, Glu]
Glu-Lys	Glu-Lys	Glu-Lys

Im allgemeinen wurden die bei der partiellen Hydrolyse anfallenden Bruchstücke von Peptidnatur durch totale Hydrolyse und durch Bestimmung der aminoendständigen Aminosäurereste mit *Sangers* DNP-Methode[9] charakterisiert; die solcherart gewonnenen Ergebnisse wurden in die Tabellen 1 und 2 aufgenommen. Gelegentlich wurde jedoch auch — versuchsweise und im Mikromaßstab — die von *Akabori* und Mitarb.[10] zur Kennzeichnung der carboxylendständigen Reste vorgeschlagene Methode der Hydrazinolyse angewendet, bei der alle Aminosäuren mit peptidisch verknüpfter Carboxylgruppe Aminosäurehydrazide und nur die C-terminalen Reste freie Aminosäuren liefern sollen. Papierchromatographisch getrennte und vom Papier eluierte Peptide wurden in etwa 50 μl wasserfreiem Hydrazin gelöst und in verschmolzenen Kapillaren aus Jenaer Glas 4 bis 5 Stdn. lang auf 105° erhitzt. Nach Eindunsten im evakuierten Exsikkator über Schwefelsäure wurden die Hydrazinolysate auf Papier eindimensional mit Phenol als Lösungsmittel chromatographiert, ohne daß zuvor eine Trennung der freien Aminosäuren von den Aminosäurehydraziden vorgenommen worden wäre. Eine Unterscheidung der 2 Verbindungsklassen ist dadurch möglich, daß Aminosäuren auf Papier bei vorsichtigem Erhitzen mit Ninhydrin rasch violette Flecken geben, indessen Aminosäurehydrazide sich anfangs nur schwach gelb und erst nach längerer Zeit violett färben. Es erwies sich, daß unter den angegebenen Bedingungen der Hydrazinolyse aus jenen Aminosäureresten, deren Carboxylgruppen in Peptidbindung standen, tatsächlich keine freien Aminosäuren hervorgingen, so daß die Identifizierung einer Aminosäure in einem Hydrazinolysat eindeutiger Nachweis für das Vorliegen und die Natur eines C-terminalen Aminosäurerestes war; hingegen kann auch der carboxylendständige Rest eines Peptids unter Umständen beträchtliche Mengen von Hydrazid bilden, worunter die Ausbeute an freier Aminosäure empfindlich leidet. Insbesondere Peptide mit C-terminalem Glutaminsäurerest ließen, wenn überhaupt, nur geringfügige Mengen freier Glutaminsäure entstehen. Immerhin war die Methode der Hydrazinolyse infolge ihrer bestechenden Einfachheit und der Möglichkeit, im Mikromaßstab ausgeführt zu werden, eine erwünschte Ergänzung der klareren DNP-Methode. Der Abbau einiger aus Schweine-Cytochrom c gewonnener und in der zweiten Spalte der Tabelle 2 angeführter Peptide mit Hydrazin ergab eindeutige Resultate, die teils Kenntnisse erhärteten, die bereits auf andere Weise erworben worden waren, teils auch neue vermittelten: $CySO_3H$-*Ala*; [$CySO_3H$, Ala]-*Glu*; Glu-*$CySO_3H$*; $CySO_3H$-*His*; Thr-[Val, Glu]-*Lys*.

Das „Enneapeptid" aus Schweine-Cytochrom c wurde auch, ebenso wie schon zuvor jenes aus Pferde-Cytochrom c [2], mit dem bakteriellen Enzym „Subtilisin"[11] weiter abgebaut; hierbei wurden vorwiegend 3 Peptide erhalten: $CySO_3H$-[Ala, Glu[NH_2]*], $CySO_3H$-His und [Thr, Val, Glu, Lys].

Die hier mitgeteilten Ergebnisse erlauben die Schlußfolgerung, daß

---

[9] *F. Sanger*, Biochemic. J. **39**, 507 (1945). — *F. Sanger* und *E. O. P. Thompson*, ibid. **53**, 353 (1953).

[10] *S. Akabori*, *K. Ohno* und *K. Narita*, Bull. Chem. Soc. Japan **25**, 214 (1952).

[11] *A. V. Güntelberg*, C. r. trav. lab. Carlsberg, Sér. chim. **29**, 27 (1954). — *A. V. Güntelberg* und *M. Ottesen*, ibid. **29**, 36 (1954).

* Mit der Formulierung Glu[NH_2] wird angedeutet, daß dieser Glutaminsäurerest wahrscheinlich als Glutaminylrest, Glu(NH_2), vorliegt.

die zuvor aufgeklärte Sequenz von 10 Aminosäureresten in Nachbarschaft der prosthetischen Gruppe des *Pferde*-Cytochroms c [2],

$$\ldots\text{-Lys-CyS-Ala-Glu}[NH_2]\text{*-CyS-His-Thr-Val-Glu-Lys-}\ldots,$$

auch in *Schweine*- und *Rinder*-Cytochrom c vorliegt.

Die Identität einer 10 Aminosäurereste umfassenden Peptidkette in Cytochrom c aus 3 verschiedenen Säugetierarten ist erstaunlich mit Hinblick auf die sowohl serologisch als auch chemisch wohlbegründete Ansicht, daß die allermeisten Proteine Artspezifität zeigen. Andererseits ist der Befund völliger Gleichheit der Dekapeptidsequenz bei Pferd, Rind und Schwein insofern befriedigend, als sich diese doch in unmittelbarer Nähe der prosthetischen Gruppe des Cytochroms c befindet, für die enzymatische Aktivität des Proteins mitentscheidend ist und somit die Möglichkeit besteht, daß sie sich ohne Verlust ihrer spezifischen Funktion nicht oder nur geringfügig abwandeln läßt. Es bleibt freilich abzuwarten, ob die Identität der Aminosäuresequenz in Säugetiercytochrom c sich auf die Nachbarschaft zum Ferriporphyrin beschränkt oder als weiterreichend erweisen wird.

Bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit war die Hilfe, die uns der Vorstand unseres Institutes, Herr Prof. Dr. *F. Wessely*, durch stete Förderung, die Herren Prof. *K. Linderstrøm-Lang* und *M. Ottesen* durch Überlassung kristallisierten Subtilisins und die Österreichische Akademie der Wissenschaften durch eine Zuwendung aus den Erträgnissen der *Seegen*-Stiftung angedeihen ließen, von größtem Wert. Hierfür sei herzlich gedankt.

Zur Kenntnis des alkalischen Zuckerabbaues.

(IX., kurze Mitteilung.)

Von

V. Prey, E. Waldmann, H. Berbalk und **F. Sommer.**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien.

Mit 6 Abbildungen.

(Eingelangt am 22. Juli 1954.)

Nach den derzeit üblichen Anschauungen[1, 2] tritt bei der Behandlung der Kohlehydrate im alkalischen Milieu ein Abbau über C_2-, C_3-, C_4- und C_5-Bruchstücke ein, der letzten Endes zu Säuren führt.

[1] *W. Löb* und *G. Pulvermacher*, Biochem. Z. **23**, 10 (1909). — *W. L. Evans, R. H. Edgar* und *G. P. Hoff*, J. Amer. Chem. Soc. **48**, 2665 (1926). — *O. Schmidt*, Chem. Rev. **17**, 137 (1935). — *H. Fredenhagen* und *K. F. Bon-*

Die Spaltung der Hexosen soll dabei über Enolatformen gehen und als hauptsächlichste Bruchstücke Glycerinaldehyd und Dioxyaceton auftreten, die in der Folge, vermutlich über Methylglyoxal, schließlich zu Milchsäure führen.

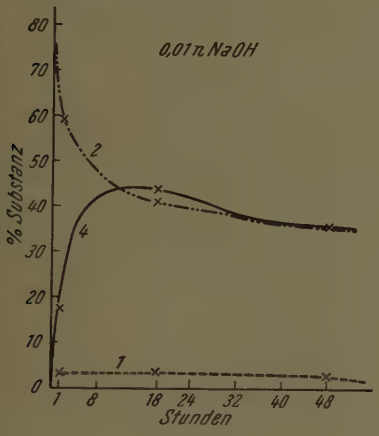


Abb. 1.

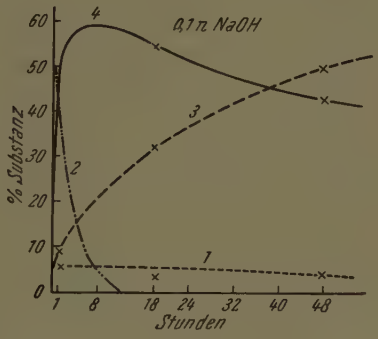


Abb. 2.

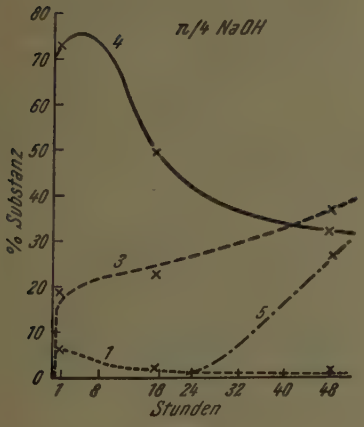


Abb. 3.

1 ····· Glycerinaldehyd
2 —··—··— Dioxyaceton
3 — — — — Glucose
4 ———— Fructose
5 — · — · — Milchsäure
6 — — · — — Brenztraubensäure

hoeffer, Z. physik. Chem., Abt. A **181**, 392 (1938). — *L. Sattler* und *F. W. Zerban*, Sugar **42**, Nr. 12 (1947). — *Y. J. Topper* und *W. Stetten* jun., J. Biol. Chem. **189**, 191 (1951). — *F. Schneider* und *G. A. Erlemann*, Zuckerbeihefte **3** (1951); **5** (1952). — *M. Gibbs*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3964 (1950).

[2] *V. Prey, E. Waldmann, H. Berbalk* und *F. Ludwig*, Mh. Chem. **84**, 551 (1953).

[3] *H. O. L. Fischer* und *E. Baer*, Helv. Chim. Acta **19**, 54 (1936). — *E. Baer* und *H. O. L. Fischer*, ibid. **19**, 519 (1936); **20**, 1213 (1937). — *K. F. Bonhoeffer* und *W. D. Walters*, Z. physik. Chem., Abt. A **181**, 441 (1938). — *L. Hough* und *J. K. N. Jones*, J. Chem. Soc. London **1951**, 3191.

Wir untersuchten das Verhalten von Glycerinaldehyd und Dioxyaceton im alkalischen Milieu mit Hilfe der Papierchromatographie zunächst qualitativ und stellten auf Grund der Ergebnisse ein vorläufiges Reaktionsschema auf[2].

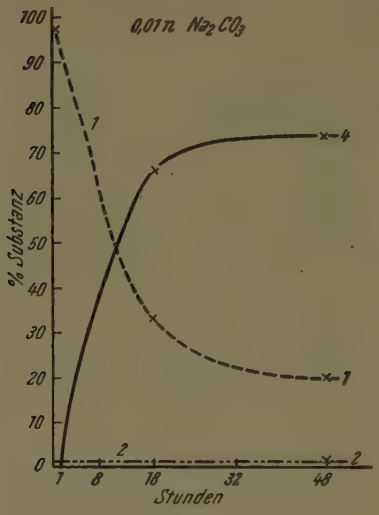


Abb. 4.

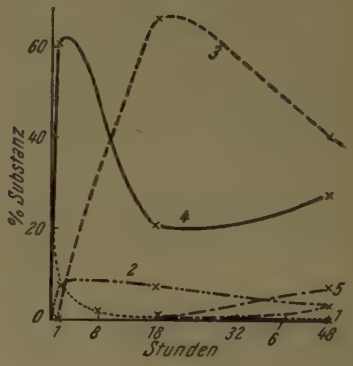


Abb. 5.

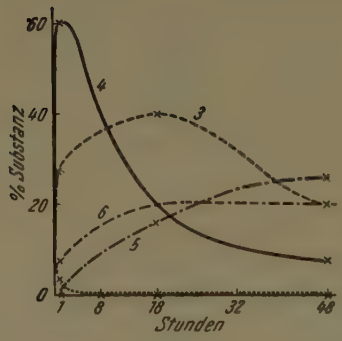


Abb. 6.

1 ····· Glycerinaldehyd
2 —··—·· — Dioxyaceton
3 — — — — Glucose
4 ———— Fructose
5 — · — · — Milchsäure
6 — —·— — Brenztraubensäure

Bei der quantitativen Überprüfung dieser eigenen und anderer[3] Arbeiten konnten wir feststellen, daß Dioxyaceton bei niedrigen Alkalikonzentrationen auch über längere Zeiträume (48 Stdn.) nur Kondensation zu Hexosen, darunter solche mit dem R_F-Wert von Fructose und Glucose, aber keine Milchsäure ergibt (Abb. 1, 2). Erst bei der Behandlung mit n/4 NaOH und höheren Alkalikonzentrationen tritt nach

einiger Zeit Milchsäurebildung ein, deren Menge mit zunehmender Alkalität stark wächst (Abb. 3).

Glycerinaldehyd gibt dagegen schon mit 0,01 n NaOH (Abb. 5) geringe Mengen Milchsäure (jedoch noch nicht mit 0,01 n Na_2CO_3) (Abb. 4), die ebenfalls mit steigender Alkalität zunimmt (Abb. 6). Auch hier ist die Bildung von Hexosen, darunter solchen mit dem R_F-Wert von Fructose und Glucose, die Hauptreaktion (Abb. 4 bis 6).

Neben Milchsäure konnte sowohl bei Dioxyaceton als auch bei Glycerinaldehyd in den Abbauprodukten Brenztraubensäure und flüchtige Säuren, wie Essig- und Ameisensäure, nachgewiesen werden.

Aus den Untersuchunngen geht hervor, daß bei der alkalischen Behandlung von Dioxyaceton und Glycerinaldehyd, zumindest in der ersten Zeit, die Kondensation zu Hexosen die Hauptreaktion ist. Ob dabei die Triosen mit den Hexosen in einem echten Gleichgewicht stehen, läßt sich vorderhand noch nicht abschätzen.

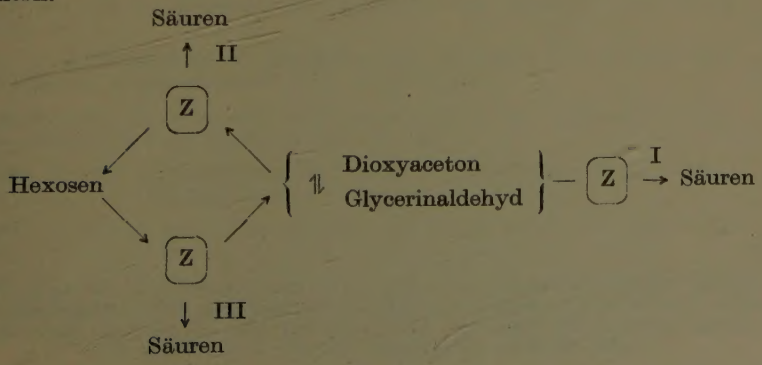
Auf Grund der bisher vorliegenden Ergebnisse kann man nun mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß sich mit steigender Alkalität der Trioselösungen mindestens 3 Reaktionsbereiche abgrenzen lassen:

1. Bei sehr schwacher Alkalität (Pyridin, Pyridin-Wasser) tritt nur eine Epimerisierung ein.

2. Bis zu etwa 0,01 n Na_2CO_3 findet neben dieser Epimerisierung auch eine Kondensation zu Hexosen statt, ohne daß jedoch ein Abbau zu Säuren eintritt.

3. Mit weiter steigender Alkalität tritt neben den in 1 und 2 beschriebenen Vorgängen noch die Bildung von Milchsäure auf.

Die durchgeführten Versuche haben also ergeben, daß die Umwandlung von Triosen im alkalischen Milieu mit einer gleichzeitig ablaufenden Aufbaureaktion verknüpft ist. Man kann daher annehmen, daß in gewissen pH-Bereichen wohl ein Aufbau der Hexosen aus Triosen ohne Säurebildung verlaufen kann, nicht aber eine Umwandlung der Triosen in Säuren (Abbau) ohne gleichzeitig eintretenden Aufbau zu höheren Zuckern.



Die mit fortschreitender Reaktionszeit letzten Endes entstehenden Säuren können dabei entweder aus den Triosen auf den Wegen I und II oder aus den Hexosen auf dem Weg III über Zwischenprodukte [Z] entstehen, so daß auch hier, ähnlich wie bei enzymatischem Kohlehydratabbau, ein Zyklus (siehe S. 1189) abläuft, ohne daß die gebildeten Säuren in den Zyklus eintreten.

Über unsere weiteren laufenden Untersuchungen zur Aufklärung der noch offenen Fragen werden wir in Kürze berichten.

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Galinovsky, Wien IX, Währinger Straße 38. Druck: Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Hüttig, G. F., W. Simm und G. Glawitsch. Zur Kinetik und Thermodynamik der Zermahlungsvorgänge. II 1124

Kratky, O., G. Porod und A. Sekora. Die Teilchengröße von renaturiertem Seidengel aus der diffusen Röntgen-Kleinwinkelstreuung. (Kurze Mitt.) 1176

Schachner, H., H. Nowotny und H. Kudielka. Die Kristallstrukturen von ZrSi und $ZrSi_2$ 1140

Schurz, J. Das Röntgendiagramm des Diäthylacetamido-Cellulosexanthats. (Kurze Mitt.) 1172

Organische Chemie und Biochemie.

Bretschneider, H. und G. Piekarski. Synthese des 2-Dichlormethyloxazolin-carbonsäureäthylesters-(4) aus Serinäthylester und Dichloracetimino-thioäthyläther 1110

Bretschneider, H. und G. Sporidi. β-(4-Nitrophenyl)-α,α'-dichlor-hydracrylsäure 1119

Brintzinger, H. und H. Orth. Die katalytische Chlorierung organischer Verbindungen mit Hilfe der Mitführungsmethode 1015

Galinovsky, F., O. Vogl und W. Moroz. Versuche zur Synthese des Cytisins. Dehydrierung von Tetrahydro-cytisin zu Cytisin 1137

Hromatka, O. und R. Haberl. Über das 2,5-Diäthyl-2,5-endoxy-1,4-dithian 1082

Hromatka, O. und R. Haberl. Über das 2,5-Dioxy-1,4-dithian 1088

Kleinert, Th. N. Über Kalkfällung von Sulfitablaugen bei hohen Temperaturen. (Kurze Mitt.) 1174

Kratzl, K., T. Horejschi und G. Billek. Über spasmolytisch wirksame 1-Phenyl-isochinoline und Bis-(phenyläthyl)-amine mit Guajacylgruppierung 1154

Kratzl, K. und W. Schweers. Über die papierchromatographische Trennung der monomeren Äthanolyseprodukte des Lignins. (I. Mitt.) 1046

Kratzl, K. und W. Schweers. Über die papierchromatographische Trennung der monomeren Äthanolyseprodukte des Lignins. (II., kurze Mitt.) 1166

Kuffner, F. und Cornelia Russo. Versuche über den Verlauf des Silbersalzabbaues mittels Brom bei den Pyridin-monocarbonsäuren 1097

Pailer, M. und L. Belohlav. Zur Kenntnis der Alkaloide von Vinca minor L. 1055

Prey, V., E. Waldmann, H. Berbalk und F. Sommer. Zur Kenntnis des alkalischen Zuckerabbaues. (IX., kurze Mitt.) 1186

Riemschneider, R. Über die Addition von Brom an 3,4,5,6-Tetrachlorcyclohexen-(1) vom Schmelzpunkt 30—31° 1133

Schlögl, K. und H. Fabitschowitz. Synthetische Polypeptide III. Über das Poly-DL-C-Allylglycin und einige seiner Derivate 1060

Tuppy, H. und G. Bodo. Cytochrom c. II. Über ein durch tryptischen Abbau des Cytochroms c erhaltenes Ferriporphyrin c-Peptid 1024

Tuppy, H. und G. Bodo. Cytochrom c. III. Zur Frage der Artspezifität von Säugetier-Cytochrom c. (Kurze Mitt.) 1182

FILED IN STACKS
JUN 1954

Acta Chemica Scandinavica

Herausgegeben von den chemischen Gesellschaften in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden

Redakteure:

J. A. Christiansen, A. I. Virtanen, O. Hassel und Karl Myrbäck

Sekretär:

Fil. lic. Gunnar Neumüller, Biokemiska Institutet, Stockholm Va, Schweden

Anzeigenchef:

Dipl. Ing. **Harald Nyberg**, Parkgatan 7 A 14, Helsingfors, Finnland

Redaktionsausschüsse:

Dänemark: J. A. Christiansen (Pres.), **N. Bjerrum, S. K. Hagen, K. A. Jensen, A. Langseth, K. Linderstrøm-Lang, K. J. Pedersen.** — **Finnland: A. I. Virtanen** (Pres.), **K. Buch, P. Ekwall, S. Kilpi, N. J. Toivonen, E. Tommila.** — **Norwegen: O. Hassel** (Pres.), **A. Følling, M. G. Raeder, N. A. Sørensen.** — **Schweden: K. Myrbäck** (Pres.), **E. Adler, H. Erdtman, J. A. Hedvall, G. Hägg, E. Larsson, H. Theorell, A. Tiselius, A. Ölander.**

Band 1 (1947) 973 Seiten, **Band 2** (1948) 961 Seiten,
Band 3 (1949) 1479 Seiten, **Band 4** (1950) 1634 Seiten,
Band 5 (1951) 1442 Seiten, **Band 6** (1952) 1590 Seiten,
Band 7 (1953) 1444 Seiten.

Bezugspreis ab Band 8 (1954) $ 12.— zuzüglich Postgebühren.

Die bisher erschienenen Bände, von denen nur noch geringe Restbestände vorhanden sind, kosten pro Band $ 8.50. Bestellungen können durch jede Buchhandlung oder bei Ejnar Munksgaard, Nörregade 6, Kopenhagen (Dänemark), erfolgen.

SPRINGER-VERLAG IN WIEN I

Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe

Herausgegeben von

Prof. Dr. L. Zechmeister
California Institute of Technology, Pasadena

Soeben erschien:

Band XI

Mit 67 Abbildungen. VIII, 457 Seiten. 1954

S 430.—, DM 71.80, $ 17.20, sfr. 74.—
Ganzleinen S 448.—, DM 74.80.—, $ 18.—, sfr. 77.40

Inhaltsverzeichnis: **Peat, S.** Starch: Its Constitution, Enzymic Synthesis and Degradation. — **Freudenberg, K.** Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete des Lignins und der Verholzung. — **Inhoffen, H. H.** und **K. Brückner.** Probleme und neuere Ergebnisse in der Vitamin D-Chemie. — **Schmid, H.** Natürlich vorkommende Chromone. — **Pauling, L.** and **R. B. Corey.** The Configuration of Polypeptide Chains in Proteins. — **Schroeder, W. A.** Column Chromatography in the Study of the Structure of Peptides and Proteins. — **Lemberg, R.** Porphyrins in Nature. — **Albert, A.** The Pteridines. — Literatur- und Namenverzeichnis.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Printed in Austria